

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA GESTIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

D. MIGUEL ÁNGEL ALONSO PRIETO

TESIS DOCTORAL

Mayo 2020

Directores: María Fernanda Lorenzo Gómez y Jesús Moreno Sierra

PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR
DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA
DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Factores que influyen en la gestión del cáncer de próstata”, realizada por D. Miguel Ángel Alonso Prieto, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 4 de mayo de 2020.

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.

DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA CONTRATADO DOCTOR DE UROLOGÍA DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA, DR. D. JESÚS MORENO SIERRA, PROFESOR TITULAR DE UROLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

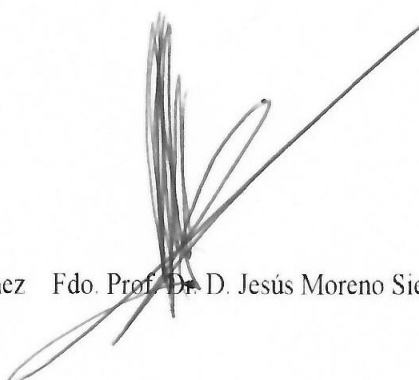
CERTIFICAN:

Que D. Miguel Ángel Alonso Prieto ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Factores que influyen en la gestión del cáncer de próstata”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 4 de mayo de 2020.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Fernandez Lorenzo', enclosed within a large, loopy oval stroke.

Fdo. Prof. Dra. Dña. M. Fernanda Lorenzo Gómez

A handwritten signature in black ink, consisting of several vertical, parallel strokes followed by a long, sweeping horizontal line that curves upwards at the end.

Fdo. Prof. Dr. D. Jesús Moreno Sierra

A mi familia, mis padres y hermanas. A Bea por su paciencia

AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mis Directores, Dra. D^a. María Fernanda Lorenzo Gómez, y Dr. D. Jesús Moreno Sierra, por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar, tanto españoles como extranjeros, por su ardua labor y rigor científico.

A mis compañeros del Curso de Doctorado del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	17
1. La próstata	19
2. Cáncer de próstata	19
2.1.Etiología y factores de riesgo	22
2.2.Epidemiología	27
2.3.Clínica	34
2.4. Diagnóstico	35
2.4.1.Diagnóstico precoz	35
2.4.2. Tacto rectal (TR)	37
2.4.3.Antígeno prostático específico (PSA)	38
2.4.4.Biopsia prostática	41
2.4.5.Diagnóstico por imagen	42
2.5.Pronóstico	46
2.5.1.Características del huésped	46
2.5.2.Características del tumor	47
2.6.Clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) del cáncer de próstata	50
2.7. Agrupamiento pronóstico	51
2.8. Nomogramas para determinar el pronóstico del cáncer de próstata	52
2.9. Clasificación de los pacientes según grupos de riesgo de recidiva	54
2.10. Nueva Clasificación anatomopatológica en función de los grupos pronósticos	54
3. Tratamiento del cáncer de próstata órgano-confinado según guías de práctica clínica	58

3.1 Cáncer de próstata de bajo riesgo	58
3.1.1 Observación	58
3.1.2 Terapia focal	60
3.1.3 Prostatectomía radical	60
3.1.4 Radioterapia externa	60
3.1.5 Braquiterapia	61
3.2 Cáncer de próstata de riesgo intermedio	61
3.2.1 Observación/vigilancia	61
3.2.2 Prostatectomía radical	62
3.2.3 Radioterapia externa	63
3.2.4 Braquiterapia	64
3.3 Cáncer de próstata de alto riesgo	65
3.3.1 Prostatectomía radical	65
3.3.2 Radioterapia externa	67
4. Variabilidad en la práctica médica (VPM)	68
4.1 Definición y antecedentes	68
4.2 Teorías que explican la VPM	69
4.3 Implicaciones y estrategias ante la VPM	70
4.4 VPM y atención a pacientes con cáncer	71
II.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	73
III.MATERIAL Y MÉTODO	77
1.Generalidades	79
2.Instalaciones	79
3.Método	80

3.1. Selección muestral	80
3.2. Diseño	80
3.3. Grupos de estudio	81
3.4. Variables estudiadas	81
4.Consentimientos informados	83
5.Análisis estadístico	83
6.Conflicto de intereses	83
7.Costes	84
IV.RESULTADOS	85
1.Edad	87
2. Edad del médico	89
3. Índice de masa corporal (IMC)	91
4. Volumen prostático	93
5. Grado Gleason en la biopsia	95
6. Antígeno prostático específico (PSA)	97
7. PSA en el Seguimiento	99
8. Porcentaje de cilindros afectados en la biopsia	100
9. Días entre diagnóstico y tratamiento	102
10. Días entre tratamiento y primera biopsia	103
11.Tiempo de Seguimiento	106
12. Estadio tumoral T.	108
13. Riesgo ASA.	115
14. Nivel de educación	118
15. Profesión	121

16. Diagnósticos secundarios	126
17. Antecedentes quirúrgicos	129
18. Tratamientos concomitantes	132
19. Hábito tabáquico	138
20 .Pruebas de imagen	139
21. Nivel hospitalario	142
22. Tipo de hospital	146
23. Análisis multivariante	148
V.DISCUSIÓN	155
1. El cáncer de próstata	157
1.1. Historia natural del cáncer de próstata	157
1.2. Cáncer de próstata subclínico	158
1.3. Progresión de cáncer de próstata	158
1.4. Epidemiología del cáncer de próstata	159
2. Cáncer de próstata, gestión y variabilidad en la práctica clínica	159
2.1. Implicaciones y estrategias ante las VPM	161
3. Factores que influyen en la VPM y gestión del cáncer de próstata	162
3.1 Factores dependientes de la población	162
3.1.1 Edad	163
3.1.2 Índice de masa corporal (IMC)	163
3.1.3 Comorbilidades, nivel ASA.	163
3.1.4 Nivel de educación.	164
3.1.5 Profesión	164
3.1.6 Diagnósticos secundarios	165

3.1.7 Antecedentes quirúrgicos	165
3.1.8 Tratamientos concomitantes	166
3.1.9 Hábito tabáquico	167
3.2 Factores dependientes del diagnóstico	167
3.2.1 Volumen prostático	167
3.2.2 Grado Gleason	168
3.2.3 PSA	168
3.2.4 Porcentaje de cilindros afectados. Carga tumoral	169
3.2.5 Estadio tumoral T.	169
3.2.6 Pruebas de imagen	173
3.2.7. Tiempo de espera entre el diagnóstico y el tratamiento	174
3.3 Factores dependientes del médico	175
3.4 Factores dependientes del seguimiento	175
3.5 Factores dependientes del centro asistencial	176
VI.CONCLUSIONES	179
VII.BIBLIOGRAFÍA	183
VIII.ANEXOS	205
ANEXO I. Abreviaturas utilizadas en el texto	207
ANEXO II. Leyenda de tablas	209
ANEXO III. Leyenda de figuras	213

I. INTRODUCCIÓN

1. La próstata

La próstata es un órgano glandular del aparato genitourinario masculino, que se localiza por delante del recto, debajo y a la salida de la vejiga urinaria. Rodea a la uretra en la base de la vejiga y forma parte del sistema reproductivo del hombre (1, 2). Una próstata sana tiene aproximadamente 3cm de longitud, y pesa unos 20 gramos.

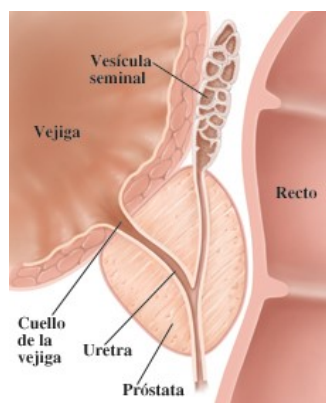


Figura 1. Anatomía del tracto genital masculino (3).

La próstata y las vesículas seminales son los órganos sexuales secundarios más importantes en el varón. Su función principal es la secreción del líquido seminal (aproximadamente un 30% del plasma seminal del eyaculado humano), cuya utilidad primordial se centra en el transporte de los espermatozoides y la mejora de su supervivencia, facilitando con ello la fertilidad.

El crecimiento y desarrollo de la próstata es dependiente del estímulo androgénico, fundamentalmente de la testosterona producida en los testículos (1).

Embriológicamente, la próstata tiene su origen en el seno urogenital en su trayecto pelviano, por debajo de la desembocadura de los conductos de Wolff. A partir del tercer mes y gracias al estímulo hormonal androgénico, las yemas epiteliales comienzan a separarse de la cara posterior del seno urogenital a un lado y a otro del verum montanum y se unen al mesénquima adyacente para formar la próstata, la cual está bien diferenciada e individualizada, visible y distinguible incluso ya a partir del cuarto mes (1).

2. Cáncer de próstata

En todo organismo multicelular adulto debe existir un equilibrio entre la generación o proliferación y la desaparición o muerte de las células que lo componen, con el fin de mantener la homeostasis. La alteración de este equilibrio conduce a situaciones patológicas como el cáncer, en donde la proliferación se encuentra aumentada. El cáncer se origina de la acumulación de múltiples mutaciones genéticas. Algunas mutaciones pueden ser heredadas, incrementando el riesgo o susceptibilidad de desarrollar esta enfermedad, sin embargo, tales síndromes son sólo una minoría en los cánceres en seres humanos,

ya que la mayoría son producto de factores desencadenantes que provocan la aparición del mismo. Este tipo de mutaciones se presentan en genes relacionados con el control del ciclo celular(4).

Durante este proceso de transformación de las células normales a células cancerosas ocurren varias alteraciones genéticas dando lugar a una pérdida del control de los mecanismos de replicación y reparación del ADN, así como la segregación del material genético.

Es decir, se puede definir el cáncer como un desorden hiperproliferativo celular, que involucra una transformación morfológica, desregulación de la apoptosis, proliferación celular incontrolada, invasión, angiogénesis y metástasis (4).

El cáncer comprende seis características biológicas que son manifestadas durante el desarrollo de un tumor. Estas constituyen un principio de organización para razonar la complejidad de esta enfermedad neoplásica. Estas características son: una constante señalización proliferativa, evasión de señales supresoras de crecimiento, resistencia a la muerte celular, inmortalidad replicativa, inducción de angiogénesis y activación de la invasión y metástasis.

Detrás de estas características tenemos, la inestabilidad genómica que genera la diversidad genética que les facilita su adquisición; y por otro lado la inflamación, la cual fomenta muchas de las demás funciones. El avance en los últimos años ha sumado dos nuevas características en las células cancerosas, la reprogramación de su energía metabólica y la evasión de la destrucción por la inmunidad(5-7).

Características del cáncer de próstata

El cáncer de próstata se presenta principalmente en la zona periférica de la glándula (8). El cáncer de próstata denominado primario es dependiente de andrógenos, tanto para crecer como para persistir y sobrevivir.

Se puede observar en él distintas fases de progresión:

La primera, la enfermedad localizada u órgano-confinada, es en la que el tumor está confinado dentro de la cápsula de la próstata y no se ha dispersado hacia otras partes del cuerpo.

En la siguiente fase podemos definir la enfermedad recurrente o extraprostática, la cual, un tumor tras la terapia localizada, presenta signos de recidiva (típicamente un aumento de PSA).

El siguiente estadio de progresión es la enfermedad metastásica, donde el tumor ya está creciendo fuera de la próstata y áreas circundantes; dentro de esta etapa tenemos la enfermedad refractaria a hormonas, en la cual el cáncer de próstata continúa creciendo a pesar del tratamiento de supresión androgénica(9).

No todos los hombres tienen obligatoriamente que atravesar estas fases, de hecho,

el cáncer de próstata puede permanecer confinado dentro de la glándula indefinidamente y nunca crecer suficientemente rápido para convertirse en un problema en el tiempo de vida de un hombre, y que el sujeto fallezca “con” el cáncer de próstata, pero no “a causa” del cáncer de próstata.

Cáncer de próstata subclínico

Estudios realizados en autopsias objetivan que hasta un 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentarán evidencia histológica de la enfermedad, con lo que un 9,5% tendrán el riesgo de ser diagnosticados de cáncer de próstata a lo largo de su vida y teniendo la probabilidad de fallecer por la enfermedad un 3% de ellos.

Se han encontrado signos histológicos de cáncer de próstata en el 42% de pacientes fallecidos por otras causas. Estos datos nos hacen concluir que un pequeño porcentaje de pacientes con células cancerosas en la glándula presentarán manifestaciones clínicas a lo largo de su vida(10-12).

Progresión del cáncer de próstata

En los casos de enfermedad localizada la progresión de la enfermedad suele ser particularmente lenta y la forma de manifestarse clínicamente es muy heterogénea. La diversidad de líneas celulares, con su propio camino de progresión y agresividad llevará a los diversos comportamientos clínicos.

En los casos de enfermedad metastásica, la supresión hormonal consigue controlar la enfermedad una media de 2 a 4 años, hasta que la enfermedad recidiva, y vuelve a progresar, momento desde el cual la media de supervivencia es de 1-2 años (13).

El ciclo celular se realiza de una manera especial en las células prostáticas. La mitosis es dependiente de andrógenos, en especial de dehidrotestosterona (DHT) y de los factores de crecimiento, excepto del factor de crecimiento transformante beta (TGF-B), que es antagonista del crecimiento en condiciones normales. En el estroma prostático, el complejo receptor androgénico-dihidrotestosterona activa la secreción de los factores de crecimiento, que llegan hasta el epitelio, donde inician la señal para la proliferación y supervivencia de las células epiteliales secretorias (14).

A partir de ahí los distintos factores de crecimiento activan cascadas de activación o represión; que cuando se desarrolla el cáncer, se usarán las proteínas y genes a favor de la perpetuación de éste (15).

En condiciones normales la función vital del epitelio glandular prostático es secretar PSA, pero cuando existe una malignización, se producirá una vía aberrante de producción de los mismos factores de crecimiento. Se producirán de modo autocrino y siempre a favor del crecimiento del tumor.

El tumor usará la DHT disponible que sin embargo ya no es indispensable. El

tumor será capaz de retroalimentarse en forma autocrina con factores de crecimiento sintetizados para favorecerse y al igual de otras sustancias como andrógenos suprarrenales, estrógenos y progesterona, que antes eran de menor importancia que la DHT (15-17).

2.1. Etiología y factores de riesgo

No se conocen todas las causas directas responsables de la etiología del cáncer de próstata; pero sí se puede decir, que se conocen ciertos factores o determinadas situaciones que condicionan un mayor riesgo para el desarrollo de la enfermedad (18).

Los tres factores de riesgo más conocidos y con evidencia más que demostrada son (19):

- El aumento de edad.
- Origen étnico.
- Herencia.

Edad

El cáncer de próstata es una de las neoplasias que más relación presentan con la edad del individuo. El diagnóstico de cáncer de próstata antes de los 40 años de edad es poco frecuente, pero la incidencia de esta enfermedad aumenta rápidamente a partir de esa edad (20), (21).

]. La incidencia de la enfermedad disminuye a partir de la octava década de la vida como consecuencia de la no determinación de PSA y por tanto la no realización de biopsias de próstata en esta población.

La elevada prevalencia de cáncer de próstata no diagnosticado en la población anciana y el incremento con la edad se reflejan en los resultados obtenidos en una revisión de resultados de autopsias realizadas en diferente países (22).

- De 20 a 30 años: 2-8% varones con cáncer de próstata no conocido.
- De 31 a 40 años: 9-31%.
- De 41 a 50 años: 3-43%.
- De 51 a 60 años: 5-46%.
- De 61 a 70 años: 14-70%.
- De 71 a 80 años: 31-83%.
- De 81 a 90 años: 40-73%.

Hormonas

Hormonas sexuales: son varios los estudios que han demostrado la relación entre los niveles plasmáticos de algunas hormonas sexuales y el cáncer de próstata. Las concentraciones plasmáticas de testosterona, dihidrotestosterona y otros derivados activos de andrógenos obtenidos antes del diagnóstico no están asociados con un incremento del riesgo. Tampoco se demostró la asociación con los niveles plasmáticos de estrógenos prediagnóstico (23).

El uso de la testosterona como tratamiento del hipogonadismo tampoco se ha relacionado con un aumento del riesgo de padecer CP.

La posible relación entre la estimulación androgénica y el CP proviene de dos estudios: Prostate Cancer Prevention Trial y el REDUCE Trial (utilizan finasterida y dutasterida, respectivamente).

Insulina y factor de crecimiento ligado a insulina (IGF): hay trabajos que hablan de un incremento de riesgo de padecer CP en aquellos pacientes con niveles elevados de IGF (23).

Raza

El cáncer de próstata es más común en la población negra. La incidencia media en individuos en la década de los 70 es diferente atendiendo al origen racial de los mismos, de este modo la incidencia por cada 100000 habitantes es aproximadamente de 1600, 1000 y 700, en personas afro-americanas, blancas y asiáticas, respectivamente.

Además de la elevada incidencia hay que señalar que en la población afro-americana la edad de diagnóstico es menor que en el resto de grupos (en un estudio multi-institucional con 12000 casos se observó que el porcentaje de individuos diagnosticados menores de 50 años era de 8.3% en la raza negra y de 3.3 en la raza blanca (24).

Muchos estudios señalan que la población afro-americana presenta niveles más elevados de PSA, mayor Gleason y un estadio tumoral más avanzado en el momento del diagnóstico (25, 26).

Dieta

Grasas animales: el consumo elevado de grasas animales juega un papel importante como factor de riesgo en el CP (27, 28).

La ingesta de grandes cantidades de ácido alfa-linolénico y bajas cantidades de ácido linoleico, parece estar asociada con un mayor riesgo (combinación frecuente en la carne roja y algunos productos lácteos (29, 30).

Vegetales: una dieta pobre en vegetales es considerada un factor de riesgo para el desarrollo de CP. El consumo de vegetales crucíferos, en particular el brócoli y la coliflor, disminuye el riesgo de presentar tumores extraprostáticos (31-33).

Tomate y licopenos: el tomate y los productos derivados son ricos en licopenos, que tienen un elevado poder antioxidante. Los estudios iniciales obtuvieron resultados inciertos acerca de la implicación de estos productos en la patogénesis del CP. Estudios más recientes hablan de una disminución de la incidencia de CP y del desarrollo de tumores prostáticos potencialmente mortales, asociados a dietas ricas en licopenos (34).

Soja: los fitoestrogenos (flavonoides e isoflavonoides...) son productores naturales que se encuentran en las plantas y tienen actividad estrogénica. Esta propiedad estrogénica, junto con la capacidad para la inhibición de la enzima 5-alfa reductasa, se piensa es la vía por la que estos productos disminuyen el riesgo de presentar CP. Pese a ellos son escasos los estudios en humanos, por lo que los resultados aún no son concluyentes.

Ácidos grasos omega-3: aún no existen datos concluyentes al respecto, aunque en dos estudios prospectivos a largo plazo (Prostate Cancer Prevention Trial [PCPT], Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial [SELECT]) se han obtenidos datos que hablan de un mayor riesgo de presentar CP de alto grado en

aquellos individuos con niveles elevados de ácidos grasos omega-3 (como los encontrados en la grasa del pescado).

Café: un consumo elevado de café parece estar asociado con una disminución de la probabilidad de presentar un CP potencialmente mortal.

Vitaminas y suplementos alimentarios

Complejos multivitamínicos: no hay datos que hablen de la implicación en el CP de bajo riesgo, pero si hay algún artículo que habla de la posibilidad de aumento de riesgo de presentar CP potencialmente letal o avanzado en individuos que consumen cantidades relativamente grandes de estas sustancias (35), (36).

Ácido fólico: hay trabajos que hablan de un incremento del riesgo de CP asociado al ácido fólico (37).

Selenio y vitamina E: estudios observacionales indican una posible asociación de estos elementos con un descenso de la probabilidad de presentar CP.

Cinc: hay trabajos que sugieren un aumento del riesgo de CP asociado a esta sustancia (38, 39).

Calcio y vitamina D: la asociación entre los productos lácteos, el calcio y la vitamina D con el riesgo de cáncer de próstata de alto riesgo no está demostrado, existen estudios que hablan a favor pero otros no lo confirman

Tabaco

A pesar de haber realizado estudios y análisis no se ha conseguido demostrar una asociación entre tabaco y cáncer prostático (40).

Estudios prospectivos han encontrado una asociación significativa entre el tabaco y la muerte por cáncer de próstata, sacando la conclusión de que los fumadores presentan un aumento del riesgo relativo de 1.5-2 (41).

En un estudio reciente (sin significación estadística) realizado en pacientes tratados con braquiterapia se observa una tendencia a presentar peor control bioquímico en los pacientes fumadores (42).

Hipertrofia benigna de próstata (HBP)

Podríamos pensar en que un agrandamiento anormal, una proliferación de tejido prostático sería precursor, o indicaría un aumento del riesgo de desarrollar un cáncer de próstata. Pero aquí exponemos varios argumentos para determinar que la HBP no es un proceso precursor de los carcinomas prostáticos.

En primer lugar, las diferencias de ubicación dentro de la glándula prostática. Aproximadamente un 80% de los tumores prostáticos se desarrollan en los lóbulos periféricos de la próstata (según el modelo anatómico de McNeal), y la mayoría de los tumores restantes se ubican a nivel periuretral en la llamada zona de transición. Y curiosamente, la mayoría de áreas de hipertrofia benigna se originan en la zona transicional.

En segundo lugar, el principal componente de la HBP es una proliferación

estromal, a diferencia de la proliferación a expensas del tejido glandular que es el que encontramos en los tumores prostáticos (43).

Aunque la HBP y el cáncer de próstata tienen en común una dependencia androgénica, no se ha podido demostrar una relación directa entre el desarrollo de la HBP y del cáncer de próstata.

Es probable que la existencia de síntomas miccionales obstructivos y/o irritativos derivados de una HBP, hagan que el sujeto acuda con más frecuencia a realizarse revisiones urológicas y, por lo tanto, por probabilidad, se diagnostiquen más cánceres prostáticos.

Infecciones prostáticas

El término prostatitis define una serie de síntomas genitourinarios que a menudo no se correlacionan con lo que sería la definición de prostatitis desde el punto de vista de la histología. Parece que existe una relación entre la inflamación prostática y el desarrollo de neoplasia, pero ciertamente aún es una suposición, porque no existen datos concluyentes. Estudios observacionales han sugerido que una historia de prostatitis podría estar asociada con un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata (44).

Se ha asociado el consumo de anti-inflamatorios no esteroideos con una disminución de la incidencia del cáncer prostático, e incluso una disminución del riesgo de diseminación en pacientes ya con este tipo de tumor (45). Esto podría estar explicado tomando como base que en la carcinogénesis juega un papel importante la inflamación crónica del tejido; y por otro lado, la acción de algunos anti-inflamatorios modificando la expresión del receptor androgénico.

Se ha determinado un aumento del riesgo de presentar cáncer de próstata en pacientes con antecedentes personales de infección por gonorrea o sífilis (46).

PIN (Prostatic intraepithelial neoplasia)

La neoplasia intraepitelial prostática, se entiende como una proliferación intraluminal de las células secretoras del sistema ductal-acinar de la próstata; presenta una gran atipia citológica que puede ir desde cambios mínimos, microscópicos, hasta un verdadero carcinoma.

Fue McNeal en 1965 quién puso sobre aviso de la posible naturaleza maligna de esta lesión, y en 1985, conjuntamente con Bostwick, describieron ya los criterios diagnósticos para su reconocimiento.

Estos criterios se basan en tres grados en función de la severidad de los cambios citoarquitecturales:

- Estratificación celular.
- Aumento del tamaño nuclear.
- Cambio en el patrón cromatínico, pleomorfismo y aparición de nucleolo.

Actividad sexual y vasectomía

En varios estudios, se ha asociado una mayor actividad sexual y la precocidad en el inicio de ésta, enfermedades de transmisión sexual y el número de parejas a un aumento del riesgo de presentar cáncer prostático, siendo la hipótesis de una infección viral, la base de explicar esta patogénesis.

Teniendo en cuenta que el cáncer de próstata es un tumor andrógeno dependiente, posiblemente, los hombres con mayor actividad sexual presenten unos niveles más elevados de testosterona en sangre, que pudieran aumentar el riesgo de presentar un tumor prostático (47, 48).

Pero, un estudio prospectivo reciente ha determinado una hipótesis contraria, que estudia la asociación entre la frecuencia de eyaculaciones y el riesgo de presentar cáncer de próstata; llegando a la conclusión de que hay una disminución del riesgo de padecer cáncer de próstata en aquellos pacientes con mayor actividad sexual (49).

No existe una evidencia directa de que los pacientes vasectomizados presenten mayor riesgo de presentar cáncer prostático. Se ha intentado demostrar por varios autores, pero no han podido determinar la asociación (50, 51).

Factores exposicionales

Existe un gran número de trabajos que analizan la posible contribución de múltiples factores ambientales en el desarrollo del cáncer prostático. Pero, en ninguno de ellos se ha conseguido sacar una respuesta concluyente, parece que no existe una relación comprobada ni definitiva entre los factores estudiados y la enfermedad.

Quizás podemos hacer una mención al cadmio. Este elemento es antagonista del zinc, y el zinc es un elemento que ejerce un papel importante en la reparación del ADN alterado. La próstata es el órgano con las mayores concentraciones de zinc del cuerpo, y se ha visto que estos niveles decaen en el cáncer de próstata y en la prostatitis (siendo normales por ejemplo en la hiperplasia benigna). Con lo que a menor zinc en el organismo, menor posibilidades de que este repare el ADN alterado, que podría dar lugar a mutaciones genéticas que degeneren en alteraciones celulares que llevarían a células tumorales y así al cáncer de próstata (52).

Factores genéticos - Cáncer de próstata hereditario

Actualmente existen datos que sugieren que el comportamiento clínico del cáncer de próstata se asocia a unas diferencias en los patrones de expresión proteica detectables en el momento del diagnóstico (53).

Existe un gran interés por determinar posibles factores genéticos que puedan explicar el origen, desarrollo, progresión y la refractariedad al tratamiento hormonal del cáncer de próstata. Estos estudios permitirán, quizá, identificar biomarcadores útiles en el diagnóstico, pronóstico y potenciales tratamientos.

A continuación se enumeran los genes asociados con cáncer de próstata (54):

- P53
- TNNB1
- AR
- KLF6
- GSTP1
- HPN,AMACR,TARP,FASN
- PDGFR, PIM1, fosfo-AKT
- Fosfo-MAPK, c-myc
- AR, NFkB, SRC1
- ERBB2, S100P, IGFBP2
- Kai1, CDH1, MKK4
- ELAC2/HPC2, RNaseL
- AR, CYPs, hOGG1

2.2.Epidemiología

El cáncer se ha convertido en una causa muy importante de morbi-mortalidad en la población europea (55), relacionado con la mayor esperanza de vida de estos países.

El conocimiento de la incidencia y la mortalidad asociadas a los tumores más frecuentes representa un arma importante para la realización de programas de detección y control de la enfermedad.

Incidencia

Mundial:

El cáncer de próstata es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en ambos sexos y el segundo cáncer más común en los hombres. Se estima que aproximadamente 1,1 millones de hombres en todo el mundo fueron diagnosticadas con cáncer de próstata en 2012, lo que representa el 15% de los cánceres diagnosticados en los hombres, con casi el 70 % de los casos (759.000) detectados en las regiones más desarrolladas . La incidencia de cáncer de próstata varía más de 25 veces en todo el mundo ; las tasas son más altas en Australia / Nueva Zelanda y América del Norte (Tasas estandarizadas por edad: 111,6 y 97,2 por 100.000, respectivamente), y en Europa Occidental y del Norte, debido a la práctica de

antígeno prostático específico (PSA) y la posterior biopsia se ha generalizado en esas regiones. Las tasas de incidencia son también relativamente altas en ciertas regiones de menor desarrollo, como el Caribe (79,8%), África del Sur (61,8%) y del Sur-América (60,1%), pero siguen siendo bajos en las poblaciones de Asia con tasas estimadas de 10,5 y 4,5 en el este y centro-sur Asia (56), (57), Si analizamos la incidencia de cáncer de próstata a nivel mundial por regiones (58).

Norteamérica: entre los Estados Unidos de América y Canadá presentan una de las tasas más altas de incidencia de CP de todo el mundo (97,2 casos nuevos/100000 varones). Pese a ello podemos decir que los valores han permanecido estables en los últimos 10 años.

Centro/Sur América: presenta cifras relativamente altas de incidencia (34,8-50/100000 varones), con tendencia a aumentar en países como Colombia, Costa Rica y Ecuador.

Oeste de Europa: se estima una tasa de incidencia ajustada por edad del 93,1/100000. La tendencia anual desde 1990 es un aumento de 4-5% en países como Austria, Francia o Suecia.

Norte de Europa: la tasa estimada de incidencia es de 73,1/100000. La incidencia presenta tendencia a aumentar en países nórdicos (incrementos de aproximadamente 8,2% al año) como Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia; mientras que está estables en otros países como Finlandia.

Sur de Europa: la tendencia es a aumentar, en torno a 8,5%/anual. Se estima que la tasa de incidencia estandarizada por edad es de 50/100000.

Centro/Este de Europa: la tasa de incidencia estandarizada por edad se sitúa 29,1/100000. Pese a ser cifras bajas la tendencia es a aumentar observándose un aumento importante en el porcentaje de incremento anual, pasando en algunos casos del 4 al 8% en dos años consecutivos.

Asia: la tasa de incidencia del continente asiático se sitúa entre las más bajas del mundo (7,2 casos nuevos/100000 varones), aunque existe una gran variación entre los diferentes países, por ejemplo el aumento anual fue del 3,1%/año en Filipinas y del 13,8%/año en la República de Corea.

África: existe escasez de información como para poder estimar con fiabilidad las tasas de incidencia en este continente, se dice que la tasa estandarizada por edad de incidencia en este continente se sitúa en torno a 17,5 casos/100000 varones.

Oceanía: la tasa de incidencia estandarizada por edad se sitúa en 94,5 casos nuevos/100000 varones, siendo una cifra bastante estable en los últimos años.

Atendiendo a la información publicada acerca de la incidencia (por cada 100000 habitantes) de CP en los países miembros de la OCDE en el año 2012 .

Se estima que las cifras aumenten en los próximos años en relación al aumento de la edad media de la población, principalmente en países del “primer” mundo, con una previsión de aproximadamente 1,7 millones de casos nuevos en el año 2030 (59).

Europa:

El cáncer ha emergido como una causa importante de morbi-mortalidad en Europa (55). Son muchos los grupos de trabajo dedicados al estudio de los factores de riesgo, métodos de detección y tratamientos, que puedan ayudar a modificar las tasas de incidencia y mortalidad (60).

El cáncer de próstata es el tercer tipo de tumor más frecuente en la población europea (excluyendo el melanoma), representando el 11,9% de los tumores diagnosticados en el año 2012 (410000 habitantes) (61). Representa el 22,8% de los tumores diagnosticados en varones en el año 2012 y por tanto es el tumor primario más frecuente en el sexo masculino, seguido de pulmón, colorectal y vejiga [7]. El número de hombres afectados es mayor en el norte y oeste (más de 200/100000 habitantes), pero el número de afectados en poblaciones del este y sur está incrementando continuamente (60).

La incidencia de cáncer de próstata está aumentando en toda Europa, principalmente en varones entre 35-64 años de edad que residen en países del norte del continente (incremento anual de hasta el 28%, como el observado en Lituania). En algunos países europeos del norte y oeste, la incidencia se ha mantenido o ha disminuido ligeramente en estos últimos años.

La incidencia global del cáncer de próstata es de aproximadamente 22,8%. Las tasas de incidencia de cáncer de próstata varían en más de 7 veces (25-193 casos/100000 habitantes) entre países del norte y oeste de Europa, como Noruega (193) y Francia (187), y países centroeuropeos u orientales como Moldavia (30) y Albania (25)(61).

Se estima que en el años 2012 se diagnosticaron 416.700 casos nuevos de cáncer de próstata, siendo la tasa de incidencia ajustada por edad de 96/100000 varones. El aumento de la incidencia del cáncer de próstata en la población europea está muy relacionado con la determinación del antígeno prostático específico (PSA), cuyo aumento conlleva la realización de biopsia prostática que pueden detectar tumores en pacientes asintomáticos o con síntomas del tracto urinario inferior, y de ésta manera diagnosticar tumores “latentes” cuya implicación clínica es desconocida en muchas ocasiones (62).

España:

En nuestro país es cáncer de próstata es el tumor más frecuente en la población masculina (excluyendo el melanoma), siendo el tercero con mayor tasa de mortalidad por detrás del cáncer de pulmón y colorectal (61).

La tasa de incidencia de cáncer de próstata estimada en la población española en el año 2012 es de 96,8 casos/100000 habitantes, aunque datos más recientes hablan cifras de incidencia de 70,75 casos/100000 varones (63).

En el año 2010 se publicaron los datos del Registro Nacional de Cáncer de Próstata (64), en el que se estimó la tasa de incidencia estandarizada a población española en función de la distribución etaria de la población española a nivel nacional y en Andalucía, Cataluña y Comunidad de Madrid. Se diagnosticaron 4087 casos nuevos de CP, cubriendo el 21,8% de la población masculina española. La tasa de incidencia estandarizada fue de 82,27/100000 varones. La edad media de la población fue de 69 años. La mediana de PSA fue 8ng/ml. El

56,5% presentaron Gleason ≤ 6 , el 26,7% =7 y el 16,8% >7. Según la clasificación de D'Amico el 90% presentaban enfermedad localizada.

La incidencia en España presenta uno de los valores más bajos entre los países que forman parte de la Unión Europea, mientras que los valores son similares al resto de países si tenemos en cuenta a todos los países europeos (65).

La tendencia, tanto en España como en el resto de países de Europa, es hacia una disminución de las tasas de incidencia, al igual que un descenso en las de mortalidad. Todo ello está muy relacionado con la “era PSA”, que ha permitido esa tendencia de las tasas de incidencia/mortalidad. Además podemos decir que el PSA ha conseguido disminuir la mortalidad cáncer-específica pero también ha aumentado el diagnóstico incidental o de tumores de bajo riesgo, pudiendo convertirse esto en un problema de sobrediagnóstico (65).

Mortalidad

Mundial:

La estimación del número de muertes en 2012 fue de 307.000, por lo que el cáncer de próstata es la quinta causa principal de muerte por cáncer en los hombres (6,6 % del total de muertes de hombres) . Debido a que la prueba de PSA tiene un efecto mucho mayor sobre la incidencia que sobre la mortalidad, hay menos variación en las tasas de mortalidad en todo el mundo (diez veces, desde aproximadamente 3 a 30 por 100.000) que se observa para la incidencia, con el número de muertes por cáncer de próstata es mayor en las regiones menos desarrolladas (165.000 y 142.000 , respectivamente en zonas con menor o mayor desarrollo). Las tasas de mortalidad son generalmente altas en poblaciones predominantemente de raza negra (el Caribe , 29 por 100.000 y África subsahariana, 19-24 por 100.000) , muy baja en Asia (2,9 por 100.000 habitantes en el sur de Asia) y Centroamérica , e intermedia en las Américas y Oceanía (56, 57).

Si analizamos la mortalidad por cáncer de próstata a nivel mundial por regiones (60).

Norteamérica: la tasa de mortalidad estandarizada por edad refleja cifras con valores intermedios en relación al resto de regiones (9.9 muertes/100000), con una tendencia a la disminución en los últimos años tanto en los Estados Unidos de América (4,3%/año) como en Canadá (3,1%/año).

Centro/Sur América: la tasa de mortalidad estandarizada por edad se sitúa en torno al 12,6-16,2 muertes/100000. Existe una gran variación en la tendencia de la mortalidad entre los diferentes países, así por ejemplo la tendencia es a aumentar en Brasil, Colombia y Ecuador; a disminuir en Argentina, Costa Rica y Chile; tiende a estabilizarse en México. También podemos señalar que en esta región nos encontramos con unas de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad más altas del mundo con un incremento anual medio del 1,4% y del 4,5%, en Cuba y Trinidad y Tobago, respectivamente.

Oeste de Europa: la tendencia general de la mortalidad en esta región es a disminuir (2,3% en Holanda y Alemania; 4% en Austria). La tasa de mortalidad se sitúa en 12,4/100000.

Norte de Europa: la tasa de mortalidad estandarizada por edad se sitúa en 15,4/100000. La tendencia es a disminuir aproximadamente 3,1%/año desde el año 2000, siendo diferente el porcentaje de descenso entre los diferentes países (mayores descensos en países como Noruega y Suecia, estabilidad en Dinamarca).

Sur de Europa: en general podemos hablar de una tasa de mortalidad estandarizada de 10,4/100000. Como en otras regiones existe variabilidad entre países, así podemos decir que la tendencia es a disminuir en Italia, España y Malta, y a aumentar en Croacia y Eslovenia.

Centro/Este de Europa: la tasa de mortalidad estandarizada se sitúa en 10,9/100000. En general podemos decir que la tendencia de la tasa de mortalidad estandarizada en estos países es a aumentar, salvo el descenso del 2,5%/año observado entre 2000-2009 en República Checa y Hungría.

Asia: existen diferentes tendencias en cuanto a la variación de la tasa de mortalidad estandarizada por edad, así podemos ver una tendencia al alza en países como China, Kazajistán o República de Corea, al descenso en Israel, Japón, Kirguistán o Uzbekistán y a permanecer estables en Singapur y Tayikistán. En general podemos señalar que la tasa de mortalidad estandarizada en el continente asiático es de 3,1/100000.

África: son escasos los datos de los que disponemos, salvo en el caso de las Islas Mauricio en las que se observó un aumento anual de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad de aproximadamente 2,2%/años. En general se estiman una de tasa de 12,5 muertes/100000.

Oceanía: tasa de mortalidad estandarizada por edad de 15,3/100000. La tendencia general es a la disminución, observando descensos de aproximadamente 2,3%/año en Australia y de 2,8%/año en Nueva Zelanda.

Información sobre muertos por CP/100000 habitantes en el año 2011 en países miembros de la OCDE.

Se prevé un aumento en las tasas de mortalidad relacionado con el envejecimiento de la población mundial, estimándose que en el año 2030 se producirán aproximadamente 499000 muertes por cáncer de próstata (60).

La importancia en la reducción de las tasas de mortalidad en cáncer de próstata de la determinación del PSA continúa siendo controvertida. Existen estudios que hablan de una disminución de la mortalidad de hasta un 29% [3], en contraposición a otros que no observaron diferencias significativas en cuanto a la reducción de la mortalidad (66), (67).

En el estudio europeo [3], el número de screening que deberíamos hacer para evitar la muerte de un individuo sería de 1055.

En comparación con la incidencia, las tasas de mortalidad son mucho más bajas. Los datos publicados en el estudio de Ferlay J et al, hablan de una tasa de mortalidad global por cáncer de próstata del 9,5% (61).

Varía desde países con una tasa más alta, Lituania (36) o Dinamarca (34), a países con una mortalidad menor, Malta (4) o Albania (13).

Si atendemos a la mortalidad por cáncer en varones, hay que señalar que el CP se encuentra en tercer lugar (92 muertes/100000 varones, que representan el

9,5% de las muertes en varones causadas por patología tumoral), por detrás del cáncer de pulmón (26,1%) y el colorectal (11,6%) (61).

El estudio Europa demostró una disminución de la mortalidad por cáncer de próstata del 29% tras 11 años en el grupo screening (68).

, en contraste con un estudio americano donde no se encontraron disminuciones significativas de mortalidad tras doce años. En general, las tasas de mortalidad por cáncer de próstata en países de Europa tienden a disminuir (observándose esta tendencia desde aproximadamente 1996) en relación con el antígeno prostático específico y la aparición de tratamientos potencialmente curativos (69).

España:

La tasa de mortalidad estimada por cáncer de próstata en la población española en el año 2012 es de 15,2/100000 habitantes (61).

Los últimos datos sobre mortalidad bruta aportados por el Ministerio de Sanidad del Gobierno de España referidos al año 2011, señalan:

Tasa de mortalidad bruta global de 841,00/100000 habitantes.

Tasa de mortalidad bruta en hombres: 881,05/100000 habitantes.

Tasa de mortalidad bruta global en Castilla y León: 1090,05/100000 habitantes.

Tasa de mortalidad bruta masculina en Castilla y León: 1130,45/habitantes.

Si nos centramos en la patología tumoral podemos señalar que las tasas de mortalidad bruta en España en el año 2011 fueron:

Tasa de mortalidad bruta por patología tumoral por cada 100000 habitantes:

A nivel nacional la tasa global fue de 237,05, mientras que si solo incluimos la población masculina sería 295,33.

En nuestra comunidad autónoma la tasa global fue de 315,88 y 386,50 si solamente tenemos en cuenta a los hombres.

Tasa de mortalidad bruta por tumor de próstata por cada 100000 habitantes:

Nacional: 13,08.

Castilla y León: 21,10

Si ajustamos las tasas de mortalidad por edad, los datos referidos al año 2011 en nuestro país sería:

La tasa nacional de mortalidad ajustada por edad sería de 481,05/100000 habitantes. Las comunidades autónomas que presentan unas tasas más elevadas sería: Ceuta (581,36), Melilla (573,06) y Andalucía (541,10); mientras que dentro de las comunidades que tienen unas tasas más bajas tendríamos: Comunidad Foral de Navarra (422,87) y Castilla y León (439,52).

Si solamente tenemos en cuenta la población masculina, la tasa de mortalidad ajustada por edad sería de 630,84/100000 habitantes a nivel nacional y de 573,50/100000 habitantes en Castilla y León.

Atendiendo únicamente a la patología tumoral:

Tasa de mortalidad ajustada por edad en España: 156,94/100000 habitantes si incluimos mujeres y hombres, y 222,38/100000 habitantes si solamente tenemos en cuenta la población masculina.

Tasa de mortalidad ajustada por edad en Castilla y León: 158,15/100000 habitantes incluyendo ambos sexos y 217,13/100000 habitantes en hombres.

Tasa de mortalidad ajustada por edad para cáncer de próstata en España: 17,23/100000 habitantes y en Castilla y León: 18,04/100000 habitantes.

Prevalencia

La prevalencia de cáncer de próstata, definida como la proporción de hombres asintomáticos con cáncer clínicamente detectable, incluye todos los cánceres que son detectables con los métodos de cribado actualmente disponibles, pero no incluye los cánceres histológicos clínicamente indetectables. Así pues, la verdadera prevalencia del cáncer de próstata se desconoce, aunque la American Cancer Society estima en el 2,4% la prevalencia de cáncer de próstata en la población asintomática.

Estudios realizados en autopsias describen que hasta el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentarán evidencia histológica de la enfermedad, suponiendo un riesgo de ser diagnosticado de cáncer de próstata a lo largo de su vida del 9,5% y siendo la probabilidad de fallecer por la enfermedad de un 3% (11).

Ahora bien, la demostración histológica del cáncer de próstata no implica la presencia de manifestaciones clínicas ni de progresión de la enfermedad.

Una de las particularidades del cáncer de próstata es la disociación existente entre su prevalencia y su incidencia. Hasta hace unos años, se tenía la creencia de que aunque existían diferencias en las tasas de incidencia y mortalidad entre las diferentes zonas geográficas y razas, las tasas de prevalencia permanecían similares (70, 71).

Estudios autópsicos de prevalencia realizados en los últimos años, con igual metodología en razas y latitudes, aportan resultados de prevalencia muy diferentes. Sakr y cols demuestran en su estudio que la prevalencia de cáncer histológico en varones afro-americanos con independencia del grupo de edad, siempre fue más elevada en los primeros con respecto a aquellos de raza blanca. De la misma manera, otros estudios realizados en China ponen de manifiesto un aumento del cáncer histológico con la edad, pero su frecuencia es

significativamente menor que la mostrada en el varón caucásico mediterráneo y en el caucásico americano y afro-americano (70, 71).

2.3. Clínica

Los síntomas más frecuentes y tempranos son los que tienen relación de algún modo con signos de alteración miccional. Esto es debido, a que el crecimiento de la glándula prostática, ya sea benigno (HBP) o maligno, ocasiona alteraciones miccionales secundarias a la obstrucción o infiltración del cuello vesical y de la zona uretral englobada en la glándula. Principalmente los pacientes notan el llamado “síndrome prostático” alteraciones en el llenado y vaciado vesical. Actualmente, la denominación de síndrome prostático ha sido sustituido por el término inglés LUTS (*Lower Urinary Tract Symptoms*) o STUI (*Síntomas del Tracto Urinario Inferior*) (72).

Esta sintomatología está compuesta por:

-Síntomas de vaciado (Obstructivos)

Chorro miccional fino

Retardo en el inicio de la micción

Prensa abdominal

Chorro intermitente

Vaciado vesical incompleto

Goteo terminal

-Síntomas de llenado (Irritativos)

Polaquiuria

Nicturia

Urgencia miccional

Incontinencia urinaria

Dolor hipogástrico

Goteo terminal

Los pacientes pueden referir otra sintomatología concomitante como disfunción eréctil, hematuria y la hemospermia, aunque ya suele tratarse de tumores evolucionados que afectan al cuello vesical o a las vesículas seminales; y en estadios avanzados de la enfermedad, aquejarán aquellos síntomas que son consecuencia de una enfermedad diseminada (73).

Teniendo en cuenta que el cáncer de próstata se localiza en un 75-80% en la zona periférica de la glándula, lejos de la uretra prostática, la probabilidad de que un cáncer de próstata se manifieste clínicamente es muy escasa y quedaría limitada a aquellos tumores que ya han alcanzado grandes volúmenes, y llegan a implicar la zona transicional o el cuello vésico-prostático (73).

2.4.Diagnóstico

2.4.1.Diagnóstico precoz

Podemos definir el diagnóstico precoz en determinada población como la evaluación de varones asintomáticos (población en riesgo, antecedentes, factores hereditarios o exógenos).

Su objetivo está marcado por disminuir la mortalidad como consecuencia del cáncer de próstata y aumentar los años de vida ajustados por la calidad.

Podemos definir dos grupos de cribado precoz:

1. Diagnóstico precoz poblacional o colectivo: entendido éste como el cribado que forma parte de un estudio o análisis, y que lo inicia la persona encargada de dicho cribado.
2. Diagnóstico precoz oportunista: es un cribado individual, que busca la propia persona, el mismo sujeto objeto de diagnóstico es el que busca la exploración y estudio por parte del médico.

Su diagnóstico se basa, hoy día, en tres pilares diagnósticos:

- Tacto rectal sospechoso.
- Nivel elevado de PSA.
- Biopsia transrectal ecodirigida.

Diversos estudios demuestran que el uso combinado de las tres exploraciones mejora la detección del tumor, ya que la utilización aislada de cada uno de ellos no ofrece suficiente rentabilidad diagnóstica (74-76).

En los últimos años se está haciendo bastante crítica en el hecho del excesivo énfasis en el diagnóstico temprano del cáncer de próstata, el cual genera tratamientos en muchos casos innecesarios con sus consecuencias, y la consecuente connotación al paciente de tener “cáncer”, con la implicación familiar, personal, psicológica que ello supone (77).

Con el fin de intentar mejorar el rendimiento diagnóstico de los elementos “clásicos” de cribado (PSA y ecografía transrectal) se han hecho en los últimos años multitud de estudios, y se han ido introduciendo nuevos métodos (ecografía transrectal en 3D, color doppler, power doppler y contraste ultrasonográfico) para completar a los usados inicialmente y que permitan un enfoque diagnóstico más adecuado del paciente con sospecha clínica de cáncer de próstata (78, 79).

Según los resultados de varios ensayos actuales aleatorizados, la mayor parte de las principales sociedades urológicas, concluyen que, a día de hoy, no resulta apropiado el cribado colectivo generalizado del cáncer de Próstata.

Pero, por el contrario, la detección precoz individualizada (cribado oportunista) debe ofrecerse a personas tras una buena educación e información sanitaria.

Para que tenga interés el realizar un screening de una determinada patología han de darse una serie de condiciones(80):

1. Que la patología a tratar constituya un grave problema sanitario por su incidencia, prevalencia, gravedad y coste económico.
2. Que existan medios de diagnóstico útiles, idealmente seguros, baratos y fáciles de realizar.
3. Que existan tratamientos eficaces y que aplicados precozmente y en fase asintomática, aumenten la supervivencia y disminuyan la morbilidad respecto al tratamiento aplicado en fase sintomática.
4. Que el screening tenga un efecto significativo tanto cualitativo como cuantitativo sobre la esperanza de vida. Sería ideal que el tratamiento no produjese una morbilidad importante.

Aún así dos preguntas siguen sin respuesta y continúan dando lugar a controversias y a actuaciones empíricas:

1. ¿A qué edad debe iniciarse la detección precoz?
2. ¿Cuál es el intervalo para el PSA y el tacto rectal?

Por ello para ser capaces de detectar precozmente un mayor número de cánceres prostáticos es imprescindible tener en cuenta dos supuestos fundamentales:

1º La necesidad de limitar y restringir la indicación de biopsia prostática (81), aumentando fundamentalmente la rentabilidad diagnóstica del PSA.

Se han desarrollado diversas formas moleculares del PSA en función de distintos parámetros como la edad, el volumen prostático y de la zona transicional, velocidad de PSA, etc. Con el objetivo de aumentar su especificidad sin provocar una pérdida importante en su sensibilidad.

2º Aumentar el rendimiento diagnóstico de la biopsia prostática mediante (81):

-Elementos de diagnóstico por imagen, que nos permitan un mejor análisis morfológico de la glándula prostática y aumentar la habilidad de discriminar lesiones benignas y malignas, realizando biopsias prostáticas dirigidas.

-La mejora de nuestro esquema de biopsia prostática para conseguir una mayor tasa de detección, realizando biopsias selectivas sobre zonas sospechosas e intentando disminuir el número de cilindros aleatorios innecesarios.

2.4.2. Tacto rectal (TR)

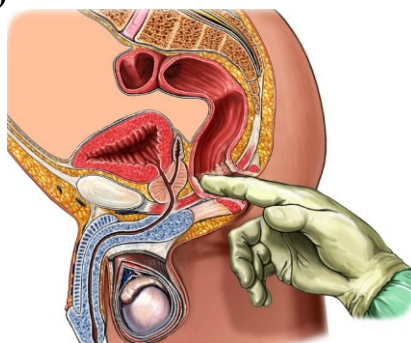


Figura 2. Tacto rectal (82).

El tacto rectal sigue siendo la prueba inicial más utilizada en el diagnóstico del cáncer de próstata, aunque muy poco sensible.

Tiene grandes limitaciones, pues el tacto es subjetivo, ya que está muy influenciado por la experiencia del clínico, correcta técnica, colaboración del paciente y nivel de sospecha (83). Definiciones de la lesión palpada como “grande” “pequeña” “difuso” “focal” son difícilmente reproducibles en la práctica clínica (84).

Por ello podemos decir que el TR tiene baja sensibilidad y alta especificidad (aproximadamente un 82%) con un valor predictivo positivo de 6-39% cuando se utiliza en programas de cribaje del cáncer de próstata (85, 86). La sensibilidad del TR para predecir la enfermedad órgano-confinada es sólo de un 50%, cuya sensibilidad disminuye aún más en pacientes con bajos niveles de PSA.

Por ello, la determinación del estadio clínico con este procedimiento es inexacta, con lo que para el estadiaje no debe ser el único método utilizado (87).

La mayoría de los cánceres de próstata se localizan en la zona periférica de la glándula prostática, con lo que será posible su palpación mediante tacto rectal cuando su volumen sea mínimo de unos 2-3cc (88).

En cuanto nuestro TR indique algún grado de sospecha, o duda, será candidato e indicación absoluta de biopsia prostática.

De 100 tactos rectales, 18 cánceres de próstata serán diagnosticados gracias a un tacto rectal sospechoso (independiente del PSA) (88).

Para Cooner, aproximadamente el 12% de los tumores de próstata detectables tienen cifras normales del PSA y un tacto rectal anormal (89). En diferentes estudios de screening, se han encontrado alteraciones del TR en aproximadamente en un 15 %, (90) detectando en ellos una tasa de cáncer de próstata alrededor del 10%.

El TR puede detectar pacientes con carcinomas prostáticos que pasarían inadvertidos si el PSA fuese usado como único método de detección (un 25% de los carcinomas de próstata diagnosticados) (90).

La simplicidad, bajo coste, y la ausencia de efectos adversos y la capacidad para detectar en algunas ocasiones carcinomas de próstata potencialmente curables ayudan a defender su utilización (91). Sin embargo, el screening realizado únicamente con tacto rectal, ha sido asociado con bajas tasas de detección (90). El porcentaje alcanzado con el tacto rectal es del 0.78 al 1.7%, inferior al alcanzado con el PSA o la ecografía transrectal. Esto unido a la poca detección de tumores curables (con gran número de falsos positivos), y el cierto grado de incomodidad para el paciente causado por este examen, determinan que la utilización del TR como único método de screening no sea apropiado(90).

2.4.3.El antígeno prostático específico (PSA)

El descubrimiento y posibilidad de determinar en sangre la concentración de PSA supuso y ha supuesto una revolución en el diagnóstico del Cáncer de Próstata (92).

Descubierto por Wang y cols en 1979, el PSA es una glucoproteína segregada casi exclusivamente por el epitelio de los acinos prostáticos (93). Tiene actividad proteolítica y forma parte del grupo de las kalikreínas humanas (94).

Hasta 1991, el PSA era el único marcador órgano específico (con la posible excepción de la tiroglobulina) pero no así marcador de patología prostática (93, 95).

La función del PSA es la licuefacción del semen tras la eyaculación, evita su coagulación y así permite liberar los espermatozoides para que migren en el tracto genital femenino.

Prácticamente es una proteína de síntesis exclusiva en la próstata y sólo una pequeñísima parte (< 0,1%) del PSA pasa a la circulación sanguínea, donde está unido a la antitripsina y a la alfa 2-macroglobulina (2, 96). Los niveles de otras sustancias secretadas por la glándula prostática, por ejemplo, como la fosfatasa ácida sérica, no son casi nunca, tan sensibles como los niveles de PSA para un diagnóstico clínico determinado.

Una parte del PSA permanece libre o “no fijado”, es precisamente el PSA que pasa a la sangre el que se determina para el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de próstata, en el que el nivel de PSA suele ser elevado como consecuencia de la rotura de la capa de células basales y de la membrana basal por las células neoplásicas (97). Ya que es producido casi exclusivamente por el tejido epitelial prostático, que se puede cuantificar en suero y que presenta una alta sensibilidad, se suele utilizar como test inicial en el diagnóstico del cáncer de próstata.

A diferencia del tacto rectal o la ecografía transrectal, es una prueba cuantitativa, reproducible, fácilmente tolerada y aceptada por el paciente, además es barata y nos reproduce resultados independientemente del observador, prueba objetiva.

El uso del PSA para la detección precoz del cáncer de próstata ha aumentado de un modo notable la incidencia de esta neoplasia, provocando una disminución del número de pacientes con enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y una disminución de la tasa de mortalidad por cáncer prostático (98).

El PSA tiene valor específico de tejido, no de patología. Como hemos dicho tiene una alta sensibilidad, pero al contrario es una prueba poco específica (influenciada por adenomas prostáticos, HBP y otras causas) (95).

El rango normal lo solemos delimitar arbitrariamente entre 0-4 ng/ml, pero no existen valores de referencia internacionales aceptados de forma generalizada (95).

Porcentaje de PSA libre. Cociente PSA libre/PSA total.

Indica qué cantidad de PSA circula libre comparado con el que está unido a proteínas.

Varios estudios afirman que el % de PSA libre es menor en pacientes con cáncer de próstata frente a aquellos con HBP .

Y otros, se han encargado de demostrar el beneficio potencial del PSA libre en cuanto a la reducción del número de biopsias innecesarias, hasta en un 20% con un punto de corte de PSA libre del 25%.

Según la FDA, se puede considerar que el PSA libre es un arma útil en el diagnóstico y screening del cáncer de próstata en pacientes con PSA de 4-10 ng/mL.

Autores han visto que la probabilidad de cáncer de próstata ajustado a la edad es más efectivo cuando se usa el porcentaje de PSA libre y PSA total, que el PSA de forma aislada, incluso más efectivo en diferenciar de patología benigna (99).

Velocidad del PSA

La velocidad del PSA es el cambio de valor del PSA conforme avanza el tiempo, y fue descrita por primera vez por Carter en 1992. Es un incremento anual absoluto medido en ng/ml/año (100).

Es un parámetro muy utilizado como seguimiento de los pacientes con sospecha clínica de cáncer de próstata más que como propio indicador para solicitar la biopsia.

Se usa como punto de corte la cifra de 0.75-1 ng/mL/año.

Densidad de PSA (PSAD)

Concepto definido por Benson en 1992(101).

Corresponde al cociente entre PSA y volumen prostático (que se determina calculando el tamaño de la glándula con ecografía transrectal)

El estudio de Benson demostró que había una diferencia estadísticamente significativa en el PSAD en hombres con cáncer de próstata, frente aquellos con HBP, pero no ha continuado siendo demostrado en estudios posteriores(102).

PSA específico por edad

Son intervalos creados con el fin de aumentar la sensibilidad en pacientes jóvenes y la sensibilidad en pacientes mayores, siempre con el mismo objetivo, evitar la realización de biopsias innecesarias. Es conocido que la medida del PSA es diferente con la edad, independiente de otros factores.

Rangos de edad-PSA

EDAD (años)	PSA (ng/ml)
40-49	2.5
50-59	3.5
60-69	4.5
70-79	6.5

En un trabajo realizado por Carter (103) , en relación con cambios longitudinales en los valores del PSA en pacientes sin HBP o cáncer, no encontró diferencias significativas con la edad, sin embargo, Babaian (104) si halló una relación significativa en la cifras del PSA en relación de la edad cuando se consideraba el volumen de la glándula.

Con el paso del tiempo, se producen muchos cambios microscópicos y macroscópicos que afectan a la concentración de PSA en el suero. Independiente del tamaño, otros factores que pueden alterar sus cifras son la existencia de prostatitis subclínicas, isquemia prostática o infarto.

Pero son muchos los estudios realizados a este respecto y que confirman el aumento en la media del PSA con la edad (94, 105-107).

Isoformas del PSA (97)

En lo referente al PSA, existen en múltiples isoformas moleculares (108):

- BPSA (PSA relacionado con HBP)
- PSA inactivo y el proPSA, relacionados con el CaP

En 2003, un estudio en hombres con PSA de 2-10 ng/mL demostró que el % de proPSA calculado como el proPSA, dividido por el PSA libre, fue más específico en detectar cáncer de próstata que el PSA complejo o el PSA libre en solitario (109).

Otros autores demuestran que en pacientes con PSA 2,5-4 ng/mL, el %proPSA mejora al % de PSA libre en la detección del cáncer prostático y evita biopsias innecesarias (110).

Otros marcadores tumorales

Algunos nuevos biomarcadores son:

- La Kalicreína Humana glandular 2 (hK2).
- Interleukina-6, el TGF- β 1, alfa1 quimiotripsina (111).
- Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) (112).
- PCA3 (de reciente uso los últimos años por su sencilla determinación en orina).

2.4.4.Biopsia prostática

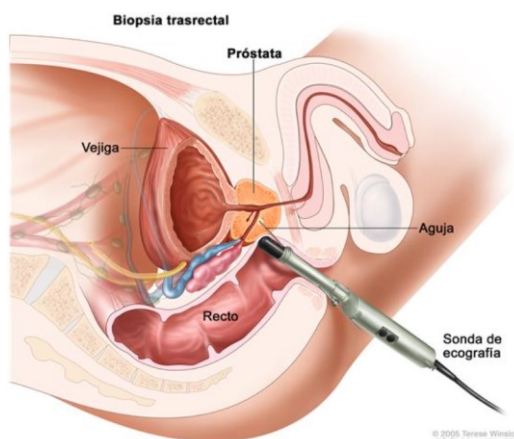


Figura 3. Biopsia prostática transrectal (113).

En su comienzo la biopsia de próstata se realizaba a ciegas sobre las zonas sospechosas según el tacto rectal; autores como Rifkin, introducen en 1983 la biopsia de próstata ecodirigida como técnica diagnóstica en el cáncer de próstata (114).

Otros autores como Torp-Pedersen continuaron con el desarrollo de la biopsia ecodirigida, convirtiéndose, hoy en día, en elemento diagnóstico fundamental en la detección del cáncer de próstata (115).

Biopsia estándar

La necesidad de una biopsia de próstata (10 o 12 cilindros) ha de determinarse en función de la concentración de PSA, un tacto rectal sospechoso o ambos. También debe tenerse en cuenta la edad del paciente, enfermedades concomitantes (índice ASA e Índice de comorbilidad de Charlson) y las consecuencias terapéuticas.

El primer valor elevado de PSA no debería conllevar una biopsia inmediata. El valor de PSA debe repetirse tras varias semanas en condiciones óptimas: sin eyaculación previa ni manipulación (sondas, cistoscopia o resección transuretral, y sin infección urinaria) en el mismo laboratorio, utilizando los mismos métodos (grado de comprobación científica: 2a) (116, 117).

Biopsias de repetición

Las indicaciones de las biopsias de repetición son:

- Elevación del PSA o PSA persistente, y tacto rectal sospechoso.
- Proliferación microacinar atípica (ASAP).

El momento óptimo para repetir la biopsia es muy controvertido, depende del resultado histológico de la biopsia basal y de una sospecha persistente de cáncer de próstata (PSA alto o elevación importante, tacto rectal sospechoso, antecedentes familiares).

Cuanto más tarde se practique la biopsia de repetición, mayor es la tasa de detección (118).

Limitaciones de la biopsia prostática

Las limitaciones de la biopsia prostática pasan por la incapacidad de diagnosticar un cáncer prostático en primeras biopsias, siendo necesario llevar a cabo biopsias de repetición (incluso con un gran número de cilindros), y sobre todo en esas situaciones donde el PSA continúa subiendo y la biopsia previa es negativa.

Esto es entendible, ya que no es posible mapear toda la glándula, siendo necesarios elementos de imagen como el power doppler y/o el contraste sonográfico que permiten incluir cilindros de las zonas sospechosas y reducir el número total de cilindros de la biopsia aleatoria estándar, cuestiones que se mencionaran al explicar estos métodos diagnósticos de imagen.

2.4.5.Diagnóstico por imagen

Ecografía transrectal

La ecografía transrectal constituye un buen método para la valoración del volumen prostático y para la realización de la biopsia ecodirigida por la capacidad de detectar las zonas sospechosas, pero no se recomienda como test de cribaje inicial; esto es debido a que la ecografía transrectal presenta una sensibilidad para el diagnóstico del cáncer de próstata del 70-92%, una especificidad del 40-65% y un valor predictivo positivo (VPP) del 17-35%, lo que limita su utilidad para la detección precoz del cáncer de próstata (94).

Ecografía transrectal convencional (ETR)

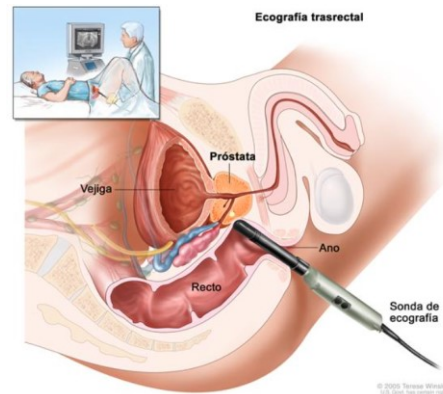


Figura 4. Ecografía transrectal (113).

Watanabe describe por primera vez la utilización de la ETR en el estudio de la próstata a principios de los años setenta (119). El cáncer de próstata en esos años estaba empezando a despertar un creciente interés, y junto con la introducción en la práctica habitual del PSA como marcador tumoral, la ecografía transrectal se convierte en una técnica imprescindible para la confirmación histológica y estadiaje del tumor a través de la biopsia prostática (120).

La ETR es un método diagnóstico:

- Barato (en comparación con otros como pueden ser la Resonancia Magnética endorrectal o la RM espectroscópica).
- Bien tolerada e inocua para el paciente.
- Se encuentra disponible en todos los Hospitales y Servicios de Urología.
- No exige una curva de aprendizaje larga ni costosa.
- Permite la realización de la biopsia prostática ecodirigida sobre las zonas sospechosas de malignidad.

Patrones ultrasonográficos del cáncer de próstata.

En los primeros estudios realizados, el cáncer prostático se describía ecográficamente como una imagen hiperecogénica, heterogénea, asimétrica, ocupante de espacio y que desestructuraba los tejidos de la glándula. Posteriormente se fue descubriendo que este tipo de patrón ecográfico correspondía a tumores ya localmente avanzados y, por tanto, fácilmente diagnosticables al tacto y con el PSA.

A partir de 1985 se descubre que el cáncer de próstata órgano-confinado manifiesta con frecuencia como un nódulo hipoecoico en la zona periférica de la próstata. Y en la actualidad, se asume por parte de todos los autores que no existe un único patrón claramente definido, no hay un patrón que sea común en todas las neoplasias prostáticas confirmando la gran variabilidad y heterogenicidad anatómico-ecográfica que presenta este tipo de tumor. Por tanto se puede afirmar

sin ninguna duda que no todos los tumores intraprostáticos se aprecian en la ETR y que no todas las lesiones objetivadas en la ETR se corresponden con zonas neoplásicas(121-123).

Limitaciones de la ETR

Como cualquier elemento de diagnóstico por imagen, la ETR tiene también sus limitaciones, y como hemos dicho se define con una baja sensibilidad, especificidad y VPP (74).

Se trata de una técnica totalmente dependiente del examinador, es decir, con un alto índice de subjetividad y exige cierta experiencia para conseguir un óptimo rendimiento diagnóstico.

El tamaño, localización, accesibilidad y la ecoestructura de la lesión son parámetros que también influyen en la eficacia en la detección y caracterización de los tumores (124).

Resonancia magnética (RM)

La utilidad más importante de la RM en el cáncer de próstata es la detección de la enfermedad extracapsular. Los criterios más predictivos de esta extensión de la enfermedad son:

- La obliteración del ángulo vésico-prostático.
- Asimetría del paquete vásculo-nervioso.

La capacidad global de esta técnica para el estadiaje oscila entre 55-69% (125), pero en estos últimos años su rendimiento ha sido mayor con el desarrollo de la Resonancia Magnética endorrectal o la RM espectroscópica, incluso siendo utilizada junto a la biopsia transrectal o perineal, como apoyo al procedimiento(126).

La RM endorrectal puede permitir una estadificación local más precisa al complementar las variables clínicas existentes; por las mejoras espaciales en cuanto a la caracterización de la anatomía zonal prostática y cambios moleculares. La calidad de imagen y localización mejora significativamente en particular en la identificación preoperatoria de extensión extraprostática y de invasión de la vesícula seminal cuando es interpretada por radiólogos genitourinarios dedicados a esta técnica (126). También podría tener un impacto en la decisión de preservar o resear el paquete neurovascular en el momento de la cirugía radical (126).

La RM espectroscópica permite la evaluación del metabolismo de tumor mostrándolas concentraciones relativas de citrato, colina, creatinina y poliaminas. Las diferencias en las concentraciones de estos metabolitos químicos entre los tejidos normales y malignos de la próstata, permiten una mejor localización del tumor dentro de la zona periférica, aumentando la precisión en la detección de extensión extraprostática, la detección entre los

radiólogos menos experimentados con la técnica, y la disminución de la variabilidad interobservador. Además, se han demostrado correlaciones entre el patrón de señal metabólica y una puntuación de Gleason patológico, lo que sugiere para un futuro el potencial de un método de evaluación no invasivo sobre la agresividad del carcinoma prostático(126).

Tomografía computerizada (TC)

La sensibilidad de la TC para la detección de enfermedad extracapsular es muy baja, si bien su especificidad es muy alta.

Esta técnica de imagen estaría indicada en aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada con extensión extraprostática e invasión de órganos vecinos y, así mismo, para detectar la afectación ganglionar local o a distancia.

Su realización estaba justificada en pacientes con PSA>20 ng/ml (127, 128), y según las nuevas recomendaciones de la Guía Europea de Urología con actualización en 2014 con PSA >10 ng/ml (126).

Gammagrafía ósea

La gammagrafía ósea es la técnica más útil y precisa para el despistaje de metástasis óseas. Su realización en el estudio de extensión parece ser útil en aquellos pacientes con PSA > 10 ng/ml (126).

Algunos autores consideran que la gammagrafía ósea como estudio de extensión podría obviarse en pacientes con Gleason ≤ 7 , PSA ≤ 50 ng/ml y estadio clínico $\leq T2b$ (129).

Tomografía por emisión de positrones (PET)

La utilización de PET con 18-Fluordesoxiglucosa (FDG) ha demostrado ser una técnica precisa para la demostración de tumor, estadiaje y monitorización de respuesta al tratamiento en múltiples tumores; pero realmente, al final, a pesar de esto, en la experiencia clínica se ha visto limitada en el caso del cáncer prostático por dos motivos:

1º El adenocarcinoma de próstata es habitualmente un tumor con baja actividad metabólica y, por lo tanto, con pobre captación de la FDG.

2º La FDG se elimina rápidamente por orina, lo que conlleva una acumulación de actividad en la vejiga, y por ende susceptible de errores por vecindad de los órganos.

Actualmente, la aparición de PET con colina (uno de los componentes de la fosfatidilcolina, elemento esencial de los fosfolípidos de la membrana celular) marcada con ^{11}C hace que esta técnica de imagen sea potencialmente prometedora en el estadiaje y la detección de recidiva después de un tratamiento radical (130-132).

2.5.Pronóstico

Se necesitan factores que puedan predecir la progresión y supervivencia en el momento del diagnóstico.

Varios hallazgos clínicos, bioquímicos y patológicos han sido utilizados para predecir el pronóstico de pacientes con carcinoma de próstata(133-135):

- Estadio clínico y patológico.
- Grado histológico.
- Morfología nuclear y nucleolar.
- Volumen tumoral.
- Receptores de hormonas esteroideas.
- Niveles de fosfatasa ácida y alcalina.

Se usa la combinación de dichos factores, formando grupos de riesgo que permite obtener información pronóstica más exacta que con cada uno de ellos de modo individual. Estos factores nos aportan valiosos datos para poder estimar la calidad de vida así como el pronóstico.

Son factores de riesgo individuales:

- El estadio clínico.
- El grado de Gleason.
- Niveles de PSA previos al tratamiento.

Pero a pesar de múltiples estudios y conocimiento de estos factores, hasta la fecha, no se ha demostrado consistentemente la utilidad de estas variables (134, 136).

De una forma general los factores pronósticos se pueden agrupar en:

2.5.1.Características del huésped

Las principales son la raza y la edad, aunque ninguna de las dos parecen determinar de forma concluyente el pronóstico de forma aislada, sin recurrir a la influencia de otros factores medioambientales y geográficos.

La raza negra se asocia a un riesgo aumentado de mortalidad por cáncer de próstata, y consecuentemente, se ha visto que esto también se relaciona con que al momento de la presentación de la enfermedad, así que en pacientes jóvenes, esta se suele encontrar ya en estadios avanzados en esta raza (137-139).

La tasa de incidencia edad-específica para el cáncer de próstata ha aumentado en los últimos años en todo el mundo occidental (visto en el apartado de Epidemiología) (140).

La incidencia aumenta en hombres a partir de los cuarenta años (1-2 por 100.000 y por año) hasta un pico a los ochenta (1.200 por 100.000 para caucásicos y

1.600 por 100.000 para afro-americanos) (140).

2.5.2.Características del tumor

Extensión del tumor

El volumen del tumor en el momento del diagnóstico es uno de los factores pronósticos más determinantes (141, 142).

- La localización y multifocalidad.
- La invasión de las vesículas seminales.
- Invasión perineural y/o capsular.

Son hallazgos de mal pronóstico, ya que la invasión de estas estructuras está relacionada con la aparición de metástasis linfáticas y óseas, lo cual, claramente ensombrece significativamente el pronóstico.

Así, según su extensión en el cáncer de próstata se pueden definir los siguientes estadios(143):

- Estadio I: Cáncer restringido únicamente a próstata.
- Estadio II: El cáncer está más avanzado que en el estadio I, pero aún no se ha extendido fuera de la próstata.
- Estadio III: El cáncer se ha extendido más allá de la capa externa de la próstata hasta los tejidos vecinos. Afecta a vesículas seminales.
- Estadio IV: El tumor se ha extendido a ganglios linfáticos cerca o lejos de la próstata o a otras partes del cuerpo como recto, vejiga, pulmón o hueso (metástasis).

El volumen tumoral está reconocidamente demostrado como importante predictor pronóstico en tumoraciones de otros órganos o sistemas; pero en el cáncer de próstata es un parámetro mucho más difícil de medir (141, 142). Esto se debe a varios factores:

- Dificultad para delimitar un margen claro de los tejidos sanos circundantes (141).
- El tumor suele ser infraestimado.
- Los tumores prostáticos suelen presentar diversidad de formas irregulares, no concordantes con formas geométricas medibles, por lo que los estudios basados en la medición de ejes anteroposterior, transversal y craneocaudal no se correlacionan bien con el volumen verdadero (141).
- Tendencia a la multifocalidad (144).

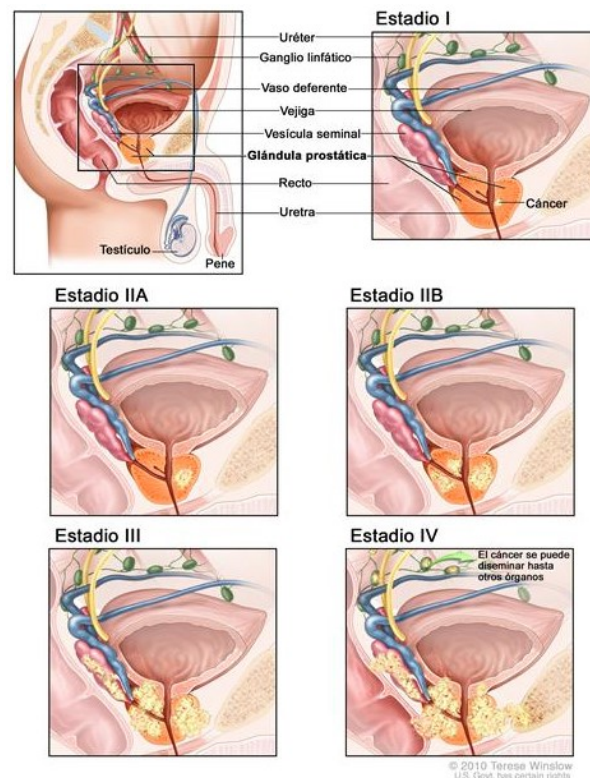


Figura 5. Estadios clínicos del cáncer de próstata (113).

Arquitectura tumoral

La variedad histológica dentro de los adenocarcinomas determina su agresividad así como su posible hormonodependencia, y su respuesta al tratamiento (137).

El grado de diferenciación celular y arquitectural expresado por Gleason es otro de los factores pronósticos fundamentales del cáncer de próstata (84, 145, 146).

D. Gleason creó en 1966 un sistema de graduación para los carcinomas de próstata, basado en el patrón arquitectural del tumor, se denominó sencilla y simplemente como su autor: “Grado de Gleason”.

Este sistema clasifica microscópicamente a las células desde bien diferenciadas (grado 1) hasta muy indiferenciadas (grado 5) (147).

Citología tumoral

Algunos estudios tratan de usar la estimación computarizada de la redondez nuclear como método pronóstico de alta fiabilidad (84, 148, 149).

Biología tumoral

Los estudios de biología tumoral pueden ser realizados mediante cultivo celular. De su análisis podemos obtener información sobre factores de crecimiento, expresión oncogénica del tumor y la respuesta inmune del huésped.

Como ejemplo, del análisis de los receptores y marcadores moleculares diversos podremos obtener su sensibilidad androgénica y la posible respuesta a la hormonoterapia.

Respuesta al tratamiento

El estudio de los factores anteriormente citados nos dará una aproximación de la posible respuesta de ese paciente individual al tratamiento, pero como decimos solamente será una aproximación, ya que únicamente la comprobación directa, objetiva de cada paciente y su tratamiento nos describirá su verdadera hormonodependencia.

El cese de la respuesta al tratamiento del bloqueo androgénico completo, es un índice de mal pronóstico, y se corresponde, en numerosos casos, con una fase de progresión tumoral acelerada (137).

Factores de tipo bioquímico

-Hemoglobina, Hematocrito, Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

Encontrar marcadores séricos que nos puedan advertir de la presencia y extensión de enfermedad, su progresión en el tiempo así como el éxito o no del tratamiento son objetivos importantes de investigación en el carcinoma de cualquier órgano.

La importancia pronóstica de las cifras de hemoglobina, de la velocidad de sedimentación eritrocitaria y de la fosfatasa alcalina ha sido confirmada (150, 151).

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer, analizando los estudios de De Voogt y cols. ha realzado la importancia pronóstica de estos factores (150).

Fosfatasa alcalina

Es un marcador relativamente inespecífico. La elevación de este parámetro suele estar normalmente asociada a metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata. Las variaciones en los niveles de fosfatasa alcalina pueden ser por ello, indicativas de curación de metástasis óseas o de progresión de la enfermedad (152).

Fosfatasa ácida prostática

El carcinoma de próstata fue el primer tumor maligno para el cual un marcador sérico tenía sentido pronóstico. Este primer marcador fue la fosfatasa ácida prostática.

Primero se demostró la elevación de la fosfatasa ácida en pacientes con cáncer

prostático metastásico, después se demostró su validez como medidor de la respuesta del tumor a la orquiectomía bilateral o al tratamiento estrogénico (153).

PSA

En 1991, el PSA era el único marcador cancerígeno órgano-específico con la posible excepción de la tiroglobulina.

Los niveles de fosfatasa ácida sérica, sea cual sea el método de medición, no son casi nunca, tan sensibles como los niveles de PSA para un estadio clínico determinado.

En varias publicaciones se ha confirmado que el PSA es órgano-específico (glicoproteína específica del tejido epitelial prostático) y que las elevaciones del mismo pueden ocurrir tanto en cáncer como en hiperplasia prostática benigna (93, 153).

Metástasis

La presencia o ausencia de metástasis a distancia es el factor pronóstico clínico más importante (154).

Los pacientes con afectación regional de ganglios linfáticos alcanzan mayor supervivencia cuando éstos son extirpados por cirugía con radioterapia asociada (155).

2.6. Clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) del cáncer de próstata

La clasificación TNM (Tumor-Ganglios-Metástasis) de 2009 del cáncer de próstata (156).

T - Tumor primario

TX - No se puede evaluar el tumor primario

T0 - Ausencia de datos de tumor primario

T1 - Tumor clínicamente inaparente no palpable, ni visible en las pruebas de imagen

T1a - El tumor es un hallazgo histológico fortuito en el 5 % o menos del tejido resecado

T1b - El tumor es un hallazgo histológico fortuito en más del 5 % del tejido resecado

T1c - Tumor identificado en una biopsia por punción

T2 - Tumor limitado a la próstata

T2a - El tumor afecta al 50% de un lóbulo o menos

T2b - El tumor afecta a más del 50% de un lóbulo, pero no a los dos lóbulos

T2c - El tumor afecta a los dos lóbulos

T3 - El tumor se extiende a través de la cápsula prostática

T3a - Extensión extracapsular (uni o bilateral), incluida la afectación microscópica del cuello de la vejiga

T3b - El tumor invade una o ambas vesículas seminales

T4 El tumor esta fijo o invade estructuras adyacentes distintas de las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared de la pelvis

N - Ganglios linfáticos regionales

NX - No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 - Ausencia de metástasis ganglionares regionales

N1 - Metástasis ganglionares regionales

M - Metástasis a distancia

MX - No se pueden evaluar las metástasis a distancia

M0 - Ausencia de metástasis a distancia

M1 - Metástasis a distancia

M1a - Ganglios linfáticos no regionales

M1b - Huesos

M1c - Otros focos

*Un tumor hallado en uno o ambos lóbulos mediante una biopsia por punción, pero que no es palpable ni visible en las pruebas de imagen, se clasifica como T1c.

*La invasión del vértice de la próstata, o de la cápsula prostática (pero sin sobrepasarla), no se clasifica como pT3, sino como pT2.

*Las metástasis no mayores de 0,2 cm pueden designarse pN1 mi.

*Cuando exista más de un foco de metástasis, debe utilizarse la categoría más avanzada.

2.7.Agrupamiento pronóstico (156)

Grupo I	T1a-c N0 M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
	T2a N0 M0	PSA < 10	Gleason ≤ 6
Grupo IIA	T1a-c N0 M0	PSA < 20	Gleason 7
	T1a-c N0 M0	PSA ≥ 10 < 20	Gleason ≤ 6
	T2a-b N0 M0	PSA < 20	Gleason ≤ 7
Grupo IIb	T2c N0 M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	T1-2 N0 M0	PSA ≥ 20	Cualquier Gleason
	T1-2 N0 M0	Cualquier PSA	Gleason ≥ 8

Grupo III	T3a-b N0 M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
Grupo IV	T4 N0 M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T N1 M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason
	Cualquier T y N M0	Cualquier PSA	Cualquier Gleason

*En casos concretos en los que no se pueda disponer del PSA o de la puntuación de Gleason, la graduación será determinada en función del cT.

*Cuando no se disponga de ninguno de ellos, no es posible el agrupamiento pronóstico, por lo que ha de emplearse el agrupamiento por estadios.

2.8.Nomogramas para determinar el pronóstico del cáncer de próstata

Dado el aumento de la incidencia del cáncer de próstata y ya que carecemos de estudios randomizados que comparen los diferentes tratamientos radicales del cáncer de próstata localizado, tener una herramienta que nos permita acercarnos al estadio patológico y poder calcular la probabilidad de control de la enfermedad constituye una ayuda importante para la práctica clínica en el momento de intentar instaurar un tratamiento curativo.

Con este fin y combinando variables clínicas con capacidad pronóstica analizada, comprobada y demostrada, se han elaborado múltiples nomogramas o algoritmos.

Ross et al en 2001 analizan los nomogramas para el cáncer de próstata publicados y sus características. Define 42 nomogramas, de los cuales 6 se encuentran referidos directamente en MEDLINE y el resto se han obtenido a partir de referencias presentes en estos artículos.

La clasificación de estos nomogramas según la finalidad con la que se han creado es la siguiente:

1. Para establecer la probabilidad de presentar una **biopsia prostática positiva para cáncer** (99, 157, 158).
2. Para la estimación del **estadio patológico** en pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado (86, 159-162).
3. Para la estimación de **un aspecto patológico** en concreto como la invasión extracapsular, la invasión de las vesículas seminales, la afectación ganglionar, la presencia de márgenes positivos después de prostatectomías, etc (163-167).
4. Para el cálculo del **riesgo de recidiva bioquímica** en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con **prostatectomía radical** a partir de variables preoperatorias (158, 168-171).
5. Para calcular el **riesgo de recidiva bioquímica** en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con **radioterapia externa** a partir de variables pretratamiento (172-176).

6. Nomogramas que calculan el **riesgo de recidiva bioquímica** en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con **braquiterapia** a partir de variables pretratamiento (172, 177).

7. Para el cálculo del riesgo de **recidiva bioquímica** en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con **prostatetomía radical** a partir de **variables postoperativas** (178-181).

8. Para la estimación del riesgo de **recidiva local versus metástasis** en pacientes con progresión de PSA después del tratamiento (182-184).

Estos nomogramas pueden encontrarse en forma de grupos de riesgo, tablas y gráficos de probabilidad o fórmulas matemáticas para el cálculo de probabilidad.

Las variables clínicas pretratamiento que en principio se han combinado para la elaboración de estos nomogramas han sido el PSA, el estadio clínico y el grado de Gleason. Posteriormente se han añadido otros factores que han demostrado tener implicación en el pronóstico, como el porcentaje de biopsias positivas, la existencia de invasión perineural y factores genéticos.

En el trabajo de Ross se definen las características que deben tenerse en cuenta para que un nomograma sea aceptado y útil:

1. Debería predecir un objetivo clínico útil de forma precisa y objetiva.
2. Precisión predictiva (clasificación de las medidas de precisión, sensibilidad y especificidad, índice de concordancia).
3. Debería definirse un tiempo mínimo de seguimiento que permita que los datos sean fiables, incluyendo los nuevos marcadores que se van investigando y adjuntando a la clínica diaria, algunos de ellos con capacidad pronóstica, que se irán incorporando a los nuevos nomogramas.
4. Debería someterse a una validación interna y a una validación por otros grupos, teniendo en cuenta que en la mayoría de casos estos nomogramas se elaboran en centros con experiencia reconocida y que su utilización debería ser extensible a otras poblaciones.
5. Deberían incorporarse variables relacionadas con la calidad de vida para cada tratamiento, pues, en definitiva, los nomogramas deberían ser herramientas para la estimación de cantidad y calidad de vida.

Un ejemplo, es que diversas tablas propuestas por Partin en 1993, han sido ampliamente utilizadas por la comunidad urológica para la valoración de la prostatectomía radical y al oncólogo radioterapeuta le han sido de gran utilidad en la definición de volúmenes y planificación del tratamiento con radioterapia.

2.9. Clasificación de los pacientes según grupos de riesgo de recidiva

Para la valoración de supervivencia libre de progresión después de radioterapia se han propuesto diferentes grupos de riesgo. La estratificación más ampliamente utilizada (teniendo en cuenta la clasificación TNM 1997) es la siguiente:

Clasificación en grupos de riesgo en función del estadio, Gleason y PSA inicial

Grupo de riesgo	TNM	Gleason	PSA	Condición
Bajo	T1b-T2a	< 7	≤10	3 criterios
Intermedio	≥T2b/T2c	≥7	> 10	1 criterio
Alto	≥T2b/T2c	≥7	> 10	2 criterios

*El estadio T2b vendría sustituido por el estadio T2c según la clasificación TNM más reciente publicada en el 2002. Esta clasificación fue propuesta inicialmente por el grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)(181, 185-187).

Estos nomogramas pueden obtenerse www.nomogram.es y utilizarse libremente.

2.10 Nueva clasificación anatomopatológica en función de los grupos pronóstico

En 2013, el doctor Jonathan I. Epstein de Johns Hopkins University (JHU) lideró en EE. UU. una propuesta de clasificación que describía grados de grupos pronósticos (GG1 a GG5) basados en la recidiva bioquímica, a partir de un estudio de 7 869 pacientes tratados mediante prostatectomía radical en el Johns Hopkins Hospital de Baltimore, entre 1982 y 2011, con un seguimiento medio de 2 años (rango: 1-8 años). La recidiva bioquímica a los 5 años fue de 95 %, 83 %, 65 %, 63 % y 34 % en hombres con un GG1 a GG5, respectivamente en biopsia, y de 97 %, 88 %, 70 %, 64 % y 34 % para los GG1 a GG5 en prostatectomía radical (188)

En 2014, la ISUP organizó una nueva conferencia de consenso en Chicago con la participación de 67 patólogos expertos en cáncer de próstata de 17 países, y 17 clínicos, incluyendo urólogos, oncólogos radioterápicos y oncólogos médicos donde se debatió este estudio y se aprobó por consenso la nueva clasificación de grados de grupos pronósticos (189).

En esta conferencia también se aprobaron distintas propuestas de actualización de la escala de Gleason, entre las cuales destacan la asignación de un patrón de Gleason 4 a todas las glándulas cribiformes y las estructuras glomeruloides, la gradación del carcinoma mucinoso basándose en el patrón de crecimiento subyacente, la no gradación del carcinoma intraductal, la recomendación de informar del porcentaje de patrón 4 en el puntaje de Gleason 7 y la no comunicación del patrón terciario en la biopsia de próstata.

CARACTERÍSTICAS DE LA NUEVA CLASIFICACIÓN

El nuevo sistema de grados de grupos pronósticos (GG) está basado en las observaciones originales de Gleason y es el resultado de la evolución gradual de nuestra comprensión de la naturaleza biológica y de los distintos patrones morfológicos del cáncer de próstata. Consta de 5 grados (GG): grado 1 (GG1: Gleason ≤ 6); grado 2 (GG2: Gleason $3 + 4 = 7$); grado 3 (GG3: Gleason $4 + 3 = 7$); grado 4 (GG4: Gleason 8), y grado 5 (GG5: Gleason 9-10) .

Una condición adicional del puntaje de Gleason $4 + 3 = 7$ es que el componente glandular bien diferenciado (patrón 3) debe constituir más del 5 % del tumor. En caso contrario, se descarta. Por lo tanto, un carcinoma de próstata con un puntaje de Gleason $4 + 3 = 7$, cuyo componente de grado 3 es inferior al 5 % del total tumoral, en realidad forma parte del grado de grupo pronóstico 4 (GG4) y no del grado de grupo pronóstico 3 (GG3).

Al igual que el sistema de Gleason original, esta nueva clasificación de grados de grupos pronósticos utiliza la combinación de los dos patrones morfológicos más frecuentes. La diferencia radica en que esta nueva clasificación utiliza un número de grados menor (únicamente 5); cada uno tiene un pronóstico distinto. El de pronóstico más favorable es el grupo 1 y de pronóstico más desfavorable es de grado 5.

La nueva clasificación presenta importantes diferencias en relación con el sistema de Gleason original, y mejora el modo de agrupar los distintos patrones morfológicos del cáncer de próstata según su pronóstico. También incorpora los hallazgos de la investigación del cáncer de próstata que han actualizado la definición y aplicación del sistema de Gleason original.

Existen nueve posibles puntuaciones de Gleason (de 2 a 10) que son el resultado de las 25 posibles combinaciones de cada uno de los 5 posibles patrones primarios y secundarios de Gleason entre sí. El gran número de categorías de puntuaciones existentes motivó que desde el principio, se investigara el modo de agrupar algunos de estos puntajes, asumiendo que algunos tenían un pronóstico similar y, que por lo tanto, se podrían simplificar los protocolos terapéuticos disponibles. El inconveniente es la falta de uniformidad de los distintos modos de agrupar las puntuaciones de Gleason, lo cual dificulta la comparación de los distintos estudios.

La clasificación actual parte de la propuesta de agrupación de las puntuaciones de Gleason, según las tablas de Partin. Estas fueron desarrolladas en 1993 por el doctor Alan Partin en Johns Hopkins University (190).

Esta herramienta se utiliza para predecir si un tumor está localizado o no en la próstata, basándose en el estadio clínico, Antígeno Prostático Específico (APE, en inglés: PSA) y puntuación de Gleason. En las tablas de Partin originales se agruparon las puntuaciones de Gleason en: 2-4, 5, 6, 7 y 8-10. En las actualizaciones de los años 2001 y 2007, se introdujo la división de la puntuación

7 en los patrones combinados 3 + 4 y 4 + 3 y se descartaron las puntuaciones 2 a 4, respectivamente. En la última actualización publicada en 2013 (Eifler JB, Feng Z, Lin B, Partin MT, Humphreys EB, Han M, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin Tables) based on cases from 2006-2011. *BJU Int.* 2013;111(1):22-9.) Se dividieron las puntuaciones de Gleason de alto grado en 2 grupos distintos: puntuación 8 y puntuaciones 9-10, y se descarta el puntaje 5, por lo que las Tablas de Partin actuales agrupan los puntajes de Gleason en 6, 3 + 4, 4 + 3, 8, 9-10, lo cual coincide con los distintos grados de grupos pronósticos de la nueva clasificación.

El grado de grupo pronóstico 1 (GG1) de la nueva clasificación agrupa todos los casos con una puntuación de Gleason igual o menor a 6, según los criterios aprobados por la conferencia de la ISUP de 2014. Evita la cuestión irrelevante de distinguir entre los patrones combinados de Gleason 1 + 1, 1+2, 2+1, 2+2, 2+3, 3+2 y 3. La nueva nomenclatura como grado 1 elimina la percepción de que la puntuación de Gleason 6, en una escala de 2 a 10, es un cáncer de malignidad intermedia y, por lo tanto, de peor pronóstico al que realmente le corresponde.

La puntuación de Gleason 2 a 5 ha sido motivo de debate desde el año 2000, cuando el doctor Epstein publicó una editorial donde recomendaba evitar la puntuación de Gleason 2 a 4 en biopsias, debido a la poca reproducibilidad y correlación de este con el hallado posteriormente en la prostatectomía radical, que podía suponer un manejo clínico inadecuado de estos pacientes al creer que se trataban de casos indolentes (191). El grado 1 y 2 de la clasificación original de Gleason incluía tumores bien diferenciados, localizados y de límites bien definidos. Es probable que la mayoría de estos casos correspondieran en realidad a hiperplasias atípicas o adenosis que no se pudieron confirmar con técnicas inmunohistoquímicas al no estar disponibles en aquella época.

Otra cuestión a resolver era la supuesta indolencia de la puntuación de Gleason 6. Debido a su excelente pronóstico, se ha cuestionado si el carcinoma de próstata con un puntaje de Gleason 6 debería ser clasificado como cáncer. En un estudio con más de 6 000 hombres con enfermedad localizada, margen de resección negativo, y puntaje de Gleason 6 en la prostatectomía radical no se observaron metástasis a distancia o mortalidad específica por cáncer de próstata. En tal caso, se puede explicar al paciente que su riesgo de progresión es prácticamente de 0 % (192). No obstante, el patrón de Gleason 3 con un patrón de Gleason 4 adyacente puede tener potencial metastásico ya que se ha demostrado recientemente un caso con evidencia molecular de origen clonal de un cáncer letal en un foco de patrón de Gleason 3 en medio de un cáncer de alto grado (193). Por todo ello, en vez de modificar la "puntuación de Gleason 6" y transformarlo en un diagnóstico de "no cáncer", se ha preferido cambiar la forma de reportar el dicha puntuación por el de grado de grupo pronóstico 1 (GG1), el más bajo de la clasificación y que cuenta con un pronóstico excelente.

En la nueva clasificación, el GG1 presenta unos criterios de gradación más estrictos. Es muy homogéneo y se compone de glándulas individuales, sin considerar su patrón infiltrativo/circunscrito, la uniformidad en la medida y forma glandular, o la cantidad de estroma. Se han excluido las lesiones

cribiformes, que actualmente se consideran como un patrón 4 de Gleason, y se incorporan al GG2 y superiores. En el caso de una lesión dudosa entre un patrón de Gleason 3 y un patrón de Gleason 4, se deberían examinar más niveles de la lesión para descartar secciones tangenciales de glándulas bien formadas; y si persiste la duda, asignarle un patrón 3 e incluirla en el GG1.

Utilizando estos criterios, un paciente con un GG1 podría ser tratado con vigilancia activa en la mayoría de los casos. Sin embargo, el seguimiento es todavía necesario en aproximadamente 20 % de los casos diagnosticados con una puntuación de Gleason 6 en la biopsia y en los que se detecta un cáncer de alto grado al tratarse con una prostatectomía radical (194). Hay estudios que muestran que un pequeño porcentaje de pacientes incluidos en el GG1 y tratados con prostatectomía radical presentan extensión extraprostática y margen apical positivo.(Krivenko et al. 20016) (195). En definitiva, la decisión sobre si un paciente es candidato a vigilancia activa es compleja y no depende exclusivamente de su pertenencia al GG1. Entre los factores de decisión se incluyen múltiples hallazgos clínicos, además de la extensión del cáncer en la biopsia y los niveles de PSA, así como la voluntad expresada por el paciente para ser tratado de forma activa.

El nuevo sistema de gradación divide la puntuación de Gleason 7 y lo distribuye entre los grados de grupo pronóstico 2 y 3 (GG2 y GG3), dependiendo de si el patrón de Gleason 4 es el predominante o no (3 + 4 y 4 + 3, respectivamente). Se ha demostrado que el patrón combinado 4 + 3 presenta un peor pronóstico respecto al patrón combinado 3 + 4 (196). Sin embargo, en las bases de datos clínicas el manejo de estos cánceres suele ser similar e indistinto como puntaje de Gleason 7, a pesar de los distintos pronósticos. El GG2 tiene buen pronóstico y las metástasis son poco frecuentes. Por el contrario, el GG3 tiene un pronóstico significativamente peor que el GG2, en contraposición con el puntaje de Gleason 7 que incluye los patrones combinados de Gleason 3 + 4 y 4 + 3 sin diferenciarlos entre sí.

En la conferencia de la ISUP de 2014 se acordó la recomendación de incluir el porcentaje de patrón 4 tanto en biopsias como en la prostatectomía radical, en tanto se esperaba la aprobación definitiva en futuras conferencias. Esta cuestión es especialmente importante con respecto a la puntuación de Gleason 7. Por ejemplo, en el patrón combinado de Gleason 3 + 4 = 7 la fracción correspondiente al patrón 4 puede variar desde 5 % a 45 %. Por eso, algunos especialistas consideran que podría ser útil comunicar el porcentaje de patrón 4 para valorar de forma más exacta el pronóstico en determinados pacientes con patrones combinados 3 + 4 y 4 + 3, que podrían ser candidatos a recibir tratamiento mediante vigilancia activa y radioterapia (197).

El grado de grupo pronóstico 4 (GG4) incluye todos aquellos casos con una puntuación de Gleason 8. GG4 no incluye los casos de mayor grado, en contraposición con la puntuación de Gleason 8, que lo considera como un cáncer "de alto grado". Tiene un mejor pronóstico que el GG5, que se corresponde solamente con la puntuación de Gleason 9 y 10.

Este grupo es heterogéneo. Los patrones combinados de Gleason posibles en este grupo son: 4 + 4, 3 + 5 y 5 + 3. Se podría pensar en la posibilidad de que el pronóstico de los pacientes con presencia del patrón 5 (3 + 5 y 5 + 3) fuese peor que el de los pacientes con un patrón combinado de Gleason 4 + 4. En un estudio reciente no se han observado diferencias de mortalidad específica de cáncer de próstata entre los patrones combinados 4 + 4 y 3 + 5. Sin embargo, los pacientes con un patrón combinado de Gleason 5 + 3 mostraban un riesgo superior y más parecido al de los pacientes con un puntaje de Gleason 9 (198). En otro estudio se plantea la posibilidad de recurrencia bioquímica en el patrón 3 + 5 podría estar sobreestimada (199).

El diagnóstico de los patrones combinados de Gleason 3 + 5 = 8 y 5 + 3 = 8 es muy raro en la práctica clínica si se realiza de forma correcta.

El grado de grupo pronóstico 5 (GG5) no distingue entre los patrones combinados de Gleason 4 + 5, 5 + 4 y 5 + 5. En la conferencia de la ISUP de 2014 se acordó considerar como patrón de Gleason 5 la presencia de cilindros sólidos de pequeño tamaño, las lesiones sólidas de mediano a gran tamaño formando estructuras rosetoides y la presencia de comedonecrosis inequívoca incluso si es focal. En cambio, la presencia de restos necróticos intraluminales en glándulas no fue votada como patrón de Gleason 5 por la mayoría de delegados (200).

La cuestión sobre cómo comunicar los patrones terciarios de Gleason con la nueva clasificación de grados de grupos pronósticos también se debatió en la Conferencia de la ISUP del año 2014. En la práctica, el patrón terciario de Gleason solo se utiliza para describir una mínima área de grado 5 en los casos con un patrón combinado de Gleason 3 + 4 y 4 + 3. Una manera de informar estos casos podría ser respectivamente, "Puntaje de Gleason 3 + 4 = 7 (Grado de grupo pronóstico 2) con patrón terciario 5" y "Puntaje de Gleason 4 + 3 = 7 (Grado de grupo pronóstico 3) con patrón terciario 5". Una manera simplificada de informar estos casos podría ser la denominación grado de grupo pronóstico 2⁺ (GG2⁺) y grado de grupo pronóstico 3⁺ (GG3⁺) (200).

3. Tratamiento del cáncer de próstata organoconfinado según guías de práctica clínica

3.1 Cáncer de próstata de bajo riesgo.

3.1.1 Observación

Implica asumir que el tumor nunca será capaz de causar la muerte del paciente y es altamente improbable que llegue a provocar síntomas relacionados con su diseminación (metástasis) o crecimiento local. Es la conducta más apropiada en pacientes con esperanza de vida inferior a 10 años. El paciente se sigue con periodicidad semestral o anual realizando un PSA, tacto rectal y registrando la sintomatología asociada.

SEGUIMIENTO ACTIVO (SA)

Consiste en ofrecer a los pacientes diagnosticados de un cáncer de próstata de pronóstico favorable un abordaje inicialmente conservador con un seguimiento cercano, procediendo a tratar solo a aquellos que, a lo largo del mismo, se reclasifican a un grupo de mayor riesgo, o bien a aquellos que lo solicitan.

Los candidatos serían pacientes con tumores de bajo riesgo e intermedio. Aquellos de muy bajo riesgo serían los que cumplen los criterios definidos retrospectivamente por Epstein: Gleason 6, densidad de PSA $< 0,15$, un máximo de 2 cilindros afectos y ninguno con afectación $> 50\%$ o > 3 mm. Los de riesgo bajo serían aquellos Gleason 6 con PSA < 10 y que no cumplan los criterios anteriores (201). Aunque la edad no es considerada como un factor a tener en cuenta, no está demostrado que un tumor de esas características diagnosticado en pacientes de entre los 50-65 años sea realmente indolente si sobreviven lo que se espera para su edad. Por tanto, la afirmación de que los tumores Gleason 6 son clínicamente indolentes debería ser considerada en relación a la esperanza de vida de los pacientes. Una cohorte de pacientes suecos con CaP no tratado, seguidos durante más de 30 años, ha puesto de manifiesto que aquellos de alto grado fallecerán antes de 10 años y que los de bajo grado experimentan una progresión a metástasis y una mortalidad a largo plazo del 13% (202).

En los pacientes sometidos a esta opción, son sometidos a un seguimiento en el cual son sometidos a una primera biopsia confirmatoria, los cuales muestran progresión de grado en el 2,5-28% e incremento del número de cilindros afectos en el 1,5-22%. Esta circunstancia, añadida a un incremento de la cinética del PSA o a la voluntad expresada del paciente, hace que alrededor de uno de cada tres pacientes reciban tratamiento radical con un seguimiento medio de 2,5 años. Los criterios de progresión y tratamiento habitualmente considerados se presentan en la tabla 2. El principal determinante del tratamiento debido a progresión en la mayoría de las series es el histopatológico. La mortalidad causa específica es muy baja en todas las series y suele ser menor del 1% y 3% a los 5 y 10 años, respectivamente. Los escasos fallecimientos por tumor suelen ser pacientes con Gleason 7 en la biopsia de seguimiento y con un tiempo de duplicación de PSA corto, inferior a 1,6 años. El tiempo promedio hasta la progresión, es decir, el tiempo medio de demora de un tratamiento radical, es de 4,5 años (203). Diversos factores se han correlacionado con el mayor riesgo de progresión, sobre todo, el número de cilindros afectos en la biopsia diagnóstica inicial (2 cilindros frente a uno) o en la primera biopsia de control así como la densidad de PSA^{7,8}. La última actualización del estudio PRIAS, el que más pacientes con SA ha incluido, con alrededor de 2500 y un seguimiento medio de 1,6 años, muestra un porcentaje de reclasificación, es decir, de criterios de tratamiento del 28%, con un 21% de pacientes tratado (204). Un subanálisis de un subgrupo de pacientes del ERSPC que cumplían criterios de seguimiento activo y fueron manejados de forma conservadora pone de manifiesto una estimación de supervivencia causa específica a 10 años del 100% en contraste

con una supervivencia global del 77%. A los 10 años, la probabilidad de continuar en SA sin haber sido tratado sería del 43% (205).

3.1.2 Terapia focal

Los pacientes con cáncer de próstata localizado se enfrentan a la difícil situación de elegir, en el ámbito de decisiones compartidas con su médico, entre el seguimiento activo y los tratamientos radicales. Los últimos proporcionan las máximas garantías de control de la enfermedad pero con riesgo significativo de provocar efectos secundarios. La terapia focal (TF) es una estrategia que podría complementar las actuales posibilidades de elección a través de la ablación selectiva del cáncer significativo, a la vez que se preservan las funciones comprometidas por los tratamientos radicales y monitorizando el tejido benigno o el cáncer insignificante no tratado. Este cambio de paradigma en el CaP sería similar a los llevados a cabo en otros tumores sólidos de otros órganos, como mama, riñón, hígado o pulmón, con la finalidad de preservar tejido y funcionalidad. Esta forma de tratamiento está todavía en fase de desarrollo conceptual y operativo y es considerada como experimental en las Guías de Práctica Clínica de la Asociación Europea de Urología (206).

3.1.3 Prostatectomía radical

Tal como reconoce la guía europea sobre cáncer de próstata en la edición del 2015 (207) la prostatectomía radical, junto con la radioterapia y la vigilancia activa/actitud expectante, son los únicos tratamientos que disponen en la actualidad suficiente seguimiento y datos como para ser considerados tratamientos de primera línea para este tipo de neoplasias. Hasta que tengamos nuevos datos, el resto de los tratamientos se deben considerar de segunda línea o experimentales. Y entre los tratamientos de primera línea, el único que tiene datos en un ensayo clínico que muestra mejoría en la supervivencia global y en la supervivencia cáncer específica en el cáncer de próstata localizado es la prostatectomía radical, por lo que se debe considerar la técnica de elección en el manejo de esta patología. Sin embargo, nos enfrentamos a una neoplasia poco agresiva y con una mortalidad baja a largo plazo, por lo que es preciso hacer una adecuada selección de los pacientes a los que realizamos esta intervención, para que haya un correcto equilibrio entre los riesgos y los beneficios de este tratamiento.

3.1.4 Radioterapia externa.

La radioterapia externa constituye una de las opciones de tratamiento aprobadas para el cáncer de próstata. En las últimas décadas los avances tecnológicos y la incorporación de las técnicas de imagen diagnóstica a la planificación de los tratamientos de radioterapia han mejorado la distribución de la dosis de irradiación. Mediante la radioterapia conformada 3D y la radioterapia de intensidad modulada es posible administrar dosis más altas a los órganos diana (próstata y vesículas seminales) y dosis bajas al tejido sano circundante (recto, vejiga y cabezas femorales), alcanzando con ello una mayor destrucción tumoral con menos efectos secundarios.

En el cáncer de próstata localizado y de bajo riesgo la radioterapia externa con dosis total de al menos, 74-78 Gy³⁷ y sin terapia de deprivación androgénica es un tratamiento válido con un buen control de la enfermedad. Zelefsky, en su estudio de 561 paciente con cáncer de próstata localizado (203 de bajo riesgo) tratados con IMRT y escalada de dosis (81 Gy), reportó tasas de supervivencia libre de recaída bioquímica de hasta 89% a 8 años y con tasas de supervivencia cáncer específicas de 100% a 8 años en los pacientes de bajo riesgo (208). Alicikus presentaba resultados similares, registrando tasas de supervivencia libre de recaída bioquímica de hasta 81% a 10 años y con tasas de supervivencia cáncer específicas de 100% a 10 años en los pacientes de bajo riesgo (209).

3.1.5 Braquiterapia

La braquiterapia prostática es una modalidad de tratamiento radioterápico en el que la radiación se administra mediante colocación directa de fuentes radioactivas (210, 211). Este método emplea la energía de fotones o partículas creadas por el decaimiento de isótopos radiactivos. Los criterios de selección tanto de la American Brachytherapy Society, European Organization for Research and Treatment Cancer, European Association of Urology y la European Society for Therapeutic Radiology and Oncology son muy similares, con pequeñas diferencias para muy bajo o bajo riesgo: cT1b-T1c, N0, M0, Gleason menor o igual a 6, PSA menor o igual a 10, volumen prostático menor de 50 cm³, International Prostatic Symptom Score (IPSS) menor igual a 12, evidencia tumoral en cada core menor o igual a 50%; es decir, aquellos pacientes considerados de muy bajo riesgo a los que se añade, además, la presencia de una próstata de pequeño volumen, sin lóbulo medio.

3.2 Cáncer de próstata de riesgo intermedio

Tal y como se ha visto en las clasificaciones previas, el cáncer de próstata de riesgo intermedio, supone un grupo muy heterogéneo de pacientes. Aunque en algunos casos puede tener una evolución lenta e indolente, los efectos de su tratamiento pueden ser graves y limitantes para la calidad de vida del paciente. La clasificación más utilizada sigue siendo la de D'Amico, sabemos que la categorización en estos grupos no es del todo precisa, especialmente en lo que se refiere a este subgrupo.

Al igual que en el de bajo riesgo, disponemos en base a las guías clínicas, de distintas opciones de tratamiento.

3.2.1 Observación/vigilancia

A diferencia del CaP de bajo riesgo, en los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio, cuando el tumor es visible mediante alguna prueba de imagen y clínicamente se encuentra confinado a la próstata, la progresión de la enfermedad es bastante probable. Por ello, es importante saber que si se decide una actitud no curativa en estos pacientes cabe esperarse una mortalidad cáncer específica a los 10 y 15 años del 13% y 19,6%, respectivamente (212). Por esta

razón, los pacientes de riesgo intermedio no son, a priori, candidatos a actitudes conservadoras, las cuales gozan de más experiencia y evidencia en el bajo riesgo. No obstante, a la luz de la evidencia indirecta de otros estudios, existen autores que opinan que en pacientes de riesgo intermedio muy seleccionados, con un bajo volumen de Gleason 3+4=7 (< 10% del tumor), la vigilancia activa puede ser una opción en el contexto de una adecuada individualización terapéutica (213).

3.2.2 Prostatectomía radical

Actualmente la cirugía radical es el único tratamiento para el cáncer de próstata localizado que ha demostrado un beneficio en supervivencia global (SG) y en supervivencia cáncer específica (SCE) en un ensayo clínico prospectivo aleatorizado en que se comparaba con una actitud conservadora (214).

A lo largo de 23,2 años de seguimiento, el ensayo SPCG-45 demostró que la PR se asoció a una reducción de todas las causas de muerte. El riesgo relativo de muerte a los 18 años fue de 0,71 (95% CI: 0,53- 0,95). La PR se asoció también a una reducción de la mortalidad específica por cáncer de próstata (RR: 0,38; 95% CI: 0,23-0,62) y a una reducción de las metástasis a distancia (RR: 0,49; 95% CI: 0,32-0,74). Característicamente, al analizar distintos grupos de riesgo, el beneficio de la cirugía con respecto a la mortalidad específica por cáncer de próstata fue mayor

en los pacientes menores de 65 años y en aquellos de riesgo intermedio. Posteriormente, el estudio PIVOT (215), otro ensayo prospectivo aleatorizado, no consiguió demostrar los beneficios de la PR sobre la SG y la SCE en el conjunto de su serie (edad media 67 años). Tras una mediana de seguimiento de 10 años, la PR redujo de forma significativa la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,69; 95% CI: 0,49-0,98), pero no la mortalidad cáncer específica (HR: 0,50; 95% CI: 0,21-1,21). A modo resumen del estudio PIVOT se puede decir que:

- En los pacientes de riesgo intermedio, la PR redujo la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,69; 95% CI: 0,49-0,98).
- En los pacientes de alto riesgo, la PR no redujo la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,40; 95% CI: 0,16-1,00).
- En los pacientes con PSA > 10, la PR redujo la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,67; 95% CI: 0,48-0,94). Cuando se ha valorado el efecto de la edad y el estado de salud en los resultados de la cirugía radical vs. La vigilancia activa, se ha comprobado que los pacientes de mayor edad y peor estado de salud se beneficiaban menos de la cirugía en términos de supervivencia cáncer específica y esperanza de vida, sumado ello, además, a un aumento de los efectos secundarios.

LINFADENECTOMÍA

La linfadenectomía en pacientes con cáncer de próstata de bajo riesgo no está indicada pues la probabilidad de afectación ganglionar no es superior al 5%. Conviene recordar que la linfadenectomía regional simple no debería seguir realizándose, ya que en caso de ganglios positivos puede no detectar hasta el 50% de los mismos (216).

En el caso de los pacientes de riesgo intermedio, la probabilidad de afectación ganglionar puede variar entre el 3,7 y el 20,1%. Por ello, en estos pacientes, resulta útil acudir a nomogramas de riesgo que determinen la probabilidad de afectación ganglionar antes de la cirugía. Solo algunos nomogramas están basados en probabilidades tras linfadenectomía extendidas. De ellos, el nomograma de Briganti ha sido validado externamente tanto en cirugía abierta como en robótica, y es el que ha mostrado mayor precisión al compararse con otras herramientas pronósticas similares. Por ello, según las recomendaciones de las Guías Europeas, en los pacientes de riesgo intermedio se debería realizar una linfadenectomía extendida si el riesgo estimado de afectación linfática es superior al 5%, de acuerdo con el nomograma de Briganti (217). En el resto de casos (< 5%), se puede obviar la linfadenectomía aceptando un riesgo muy bajo de afectación ganglionar.

3.2.3 Radioterapia externa

A pesar de la simplificación de las guías, como se ha apuntado anteriormente, los pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio constituyen un grupo clínicamente muy heterogéneo de pacientes. Diferenciar entre enfermedad indolente y sin significación clínica y enfermedad agresiva y de mal pronóstico es un reto aún por alcanzar en el cáncer de próstata, sobre todo en este subgrupo de pacientes de riesgo intermedio. Para poder evitar el temido sobretratamiento de la enfermedad indolente e infratratamiento de la enfermedad agresiva se hacen necesarios nuevos nomogramas con nuevos parámetros clínicos y analíticos que permitan subclasificar de una forma más óptima a este grupo. En este contexto aparecen, en la literatura reciente, intentos de nuevas clasificaciones que afinen

más el pronóstico de estos pacientes. Un ejemplo de ello, es la reciente sugerencia del MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) de Nueva York de dividir a los pacientes de riesgo intermedio en riesgo intermedio favorable y desfavorable.

Según el estudio llevado a cabo por dicha institución, tras el seguimiento de 1024 pacientes de riesgo intermedio sometidos a radioterapia externa, se concluyó que la división del riesgo intermedio en estas dos categorías podría facilitar y optimizar la toma de decisiones terapéuticas en este grupo de riesgo (218). El paciente de riesgo intermedio favorable (RIF) sería un paciente que cumpliera todos los siguientes criterios: un único factor de riesgo intermedio clásico (PSA 10-20 o tacto T2b), Gleason $\leq 3+4=7$ y < 50% de los cilindros de la biopsia afectados de cáncer. Mientras que un paciente de riesgo intermedio desfavorable (RID) sería un paciente con: cualquier factor de riesgo intermedio clásico (PSA 10-20 o tacto T2b), Gleason primario de 4 y $\geq 50\%$ de cilindros afectados de cáncer.

El patrón predominante del Gleason, el porcentaje de cilindros afectados y el número de factores de riesgo intermedio clásicos ya se habían asociado de forma independiente al pronóstico de cáncer de próstata en diversos estudios previos. Sin embargo, el mencionado estudio del MSKCC constituye la serie más grande de la literatura que incluye únicamente a pacientes de riesgo intermedio sometidos a radioterapia con escalada de dosis y con resultados a largo plazo. Dado su impacto clínico, resulta interesante analizar muy brevemente las cifras

de dicho estudio. Específicamente, los pacientes con riesgo intermedio desfavorable tuvieron 2,4 veces más riesgo de recurrencia bioquímica, 4,3 veces más riesgo de metástasis a distancia y 7,4 veces más riesgo de mortalidad cáncer de próstata específica, comparados con las pacientes de riesgo intermedio favorable. Además, se observaron diferencias entre los pacientes riesgo intermedio desfavorable según tuvieran 1 o ≥ 2 factores de riesgo. Así, el riesgo de desarrollar metástasis a distancia y de muerte cáncer específica en los pacientes con ≥ 2 factores de riesgo fue del 23% y 11% a los 8 años, respectivamente, similar a los pacientes de alto riesgo. Por su parte, los pacientes con riesgo intermedio favorable tuvieron resultados superponibles a los pacientes de bajo riesgo. El riesgo de desarrollar metástasis a distancia y de muerte cáncer de próstata específica fue del 3,3% y 1,3% a los 8 años, respectivamente, en ausencia de bloqueo androgénico. De forma práctica, estos datos arrojan nueva evidencia a la clásica discusión de cuándo y hasta cuándo dar bloqueo androgénico en el riesgo intermedio. A la espera de ensayos prospectivos que los corroboren, parecería razonable omitir el bloqueo androgénico en los paciente con riesgo intermedio favorable, sobre todo en pacientes de edad avanzada y con comorbilidad cardíaca. De la misma manera, también parecería razonable adecuar el bloqueo androgénico según los factores de riesgo en los pacientes con riesgo intermedio desfavorable. Con este ejemplo se ilustra perfectamente la tendencia existente hacia una mejor categorización del riesgo en el cáncer de próstata, sobre todo en el riesgo intermedio. Con la probable llegada de nuevos parámetros moleculares y analíticos se conseguirán nuevos y perfeccionados nomogramas pronósticos que permitirán la optimización e individualización del manejo integral de estos pacientes.

3.2.4 Braquiterapia

En el caso de cáncer de próstata de riesgo intermedio debemos tener en cuenta las dos modalidades de braquiterapia que tenemos hoy en día, de baja tasa (LDR) y de alta tasa (HDR).

La braquiterapia LDR en monoterapia es un tratamiento indicado especialmente en el cáncer de próstata de bajo riesgo. No obstante, existen estudios que apuntan a que determinados pacientes de riesgo intermedio podrían beneficiarse de esta modalidad. Otra posibilidad sería la combinación de la braquiterapia LDR con radioterapia externa.

La braquiterapia con LDR es una técnica segura y eficaz y, aunque se ha demostrado eficacia en pacientes de riesgo intermedio, existe un consenso para definir los criterios de inclusión para los pacientes candidatos ideales para esta modalidad terapéutica. Actualmente no existen ensayos clínicos randomizados que comparen la braquiterapia con las otras modalidades curativas existentes, y los datos disponibles proceden de estudios sobre series retrospectivas de casos no randomizados.

La braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR) comenzó a utilizarse inicialmente como complemento potenciador de la radioterapia externa (RTE), estando recomendada especialmente en pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto. Se realiza con iridio-192 y se denomina de alta tasa de dosis porque la fuente radiactiva empleada es capaz de administrar una elevada dosis

de radiación en un intervalo de tiempo corto (más de 12 Gy cada hora). Este tipo de tratamientos se realizan en minutos. Los implantes realizados con este tipo de fuentes siempre son temporales porque la fuente retorna a la unidad de tratamiento al finalizar el mismo y nunca permanece en el paciente. Los pacientes candidatos a RTE con sobreimpresión de HDR (RTE + HDR) serían aquellos que presentan cáncer de próstata de riesgo intermedio (PSA 11-20 ng/ml o Gleason 7 o estadio T2b) y alto (PSA > 20 ng/ml, o Gleason > 7 o estadio > T2c) o bien presencia de dos criterios de riesgo intermedio. En estos casos, la asociación de radioterapia externa sobre pelvis intenta cubrir la posible enfermedad subclínica existente en las cadenas ganglionares. En pacientes de bajo riesgo, la HDT en monoterapia se considera una alternativa que, comparada con la radioterapia externa, ofrece una administración en períodos más cortos de tiempo, eficacia similar y menores riesgos y morbilidad para el paciente. En un análisis retrospectivo de series recientes se observan tasas libres de progresión bioquímica de 85,8%, 80,3% y 67,8% para pacientes de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente con una mediana de seguimiento de 9,5 años (219).

3.3 Cáncer de próstata de alto riesgo

Circunscribiéndonos a los tumores localizados y localmente avanzados, existen diversas definiciones y clasificaciones para considerarlos como de alto riesgo, si bien en general estos tumores presentan las siguientes características comunes:

- Mayor riesgo de recurrencia local.
- Mayor riesgo de progresión.
- Mayor riesgo de tratamientos secundarios.
- Mayor riesgo de enfermedad diseminada.
- Mayor riesgo de muerte por cáncer.

Actualmente, desde el punto de vista del manejo clínico y conceptual, se consideran los tumores localizados y los localmente avanzados de manera conjunta.

No existe consenso sobre el tratamiento óptimo del cáncer de próstata de alto riesgo. En el Registro Nacional de Cáncer de Próstata, los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo y localmente avanzado fueron tratados mayoritariamente con radioterapia y hormonoterapia, siendo tratados con prostatectomía radical el 24,5% y el 9,5% respectivamente (220).

3.3.1 Prostatectomía radical

El papel de la prostatectomía radical en el paciente de alto riesgo se está incrementando en los últimos años. Históricamente, la prostatectomía en este tipo de pacientes había sido, en cierto modo, desalentadora, debido a la frustración que producía el que pudiera no ser curativa por sí sola y la idea de que si posteriormente muchos de esos pacientes iban a precisar tratamientos adyuvantes el beneficio sería similar sin necesidad de realizar la cirugía, obviando así los inconvenientes de la morbilidad quirúrgica. No obstante, el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica que ha disminuido la morbilidad significativamente, y los resultados oncológicos de numerosas series han

contribuido a su difusión cada vez mayor. La clave es seleccionar adecuadamente los pacientes y entender que la cirugía, bien sola o en combinación con tratamientos adyuvantes, se puede asociar con una evolución más favorable. El beneficio de la prostatectomía radical ha quedado patente en varios estudios. En primer lugar se ha demostrado que en los pacientes de alto riesgo es mejor el tratamiento activo que la observación. En el PIVOT (215) se randomizaron 731 pacientes con cáncer de próstata a prostatectomía radical u observación. Con un seguimiento medio de 10 años en el grupo de alto riesgo la mortalidad fue menor en los pacientes sometidos a cirugía (9,1 vs. 17,5%, $p = 0,04$), así como en el grupo de pacientes con PSA > 10 y (5,6 vs. 12,8%, $p = 0,02$). En el estudio del Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) (214) 695 pacientes se randomizaron a cirugía frente a espera vigilante. La mortalidad global a los 18 años fue 56% en el grupo de cirugía y 68,9% en el de observación (mejoría del 12,7%) (RR: 0,71, 95% CI: 0,59-0,86, $P < 0,001$). El NNT para prevenir una muerte era de tan solo 8, y de tan solo 4 en menores de 65 años. Del mismo modo, en el grupo sometido a cirugía, la mortalidad cáncer específica se redujo un 11% (RR: 0,56, 95% CI: 0,41-0,77, $P = 0,001$) y la incidencia de metástasis un 12% (RR: 0,57, 95% CI: 0,44-0,75, $P < 0,001$). La diferencia en mortalidad se incrementó con los años de seguimiento, de 9,6 muertes por mil personas/año durante el seguimiento entre 5 y 10 años a 24,5 muertes por mil personas/año en el intervalo de seguimiento entre el 15º y 20º año. A diferencia del PIVOT, en este estudio las diferencias fueron menores en el grupo de alto riesgo que en el de riesgo intermedio, lo que se explica porque un número significativo de pacientes presentaron micrometástasis ganglionares y no fueron sometidos a prostatectomía.

En la tabla 1 se muestran las recomendaciones de la Asociación Europea de Urología en la Prostatectomía radical del Cáncer de próstata de alto riesgo o localmente avanzado.

En pacientes con CaP de alto riesgo localizado y una expectativa de vida de > 10 años, RP debería ser ofrecida como ajuste de multimodalidad.	2a	A
En pacientes seleccionados con CaP de alto riesgo localizado (cT3a) y una esperanza de vida > 10 años, RP puede ser ofrecido como un ajuste de multimodalidad.	2b	B
En pacientes muy seleccionados con CaP de alto riesgo localmente avanzado (cT3b-T4 NO o cualquier T N1) RP podría ser ofrecido como un ajuste de multimodalidad.	3	C

Tabla 1.-Recomendaciones de la Asociación Europea de Urología en la Prostatectomía radical del Cáncer de próstata de alto riesgo o localmente avanzado.

La prostatectomía en este supuesto va a acompañarse de linfadenectomía que va a resultar positiva entre el 10% y el 40% de los casos. Se debe realizar una linfadenectomía extendida, y así lo recomiendan ya las guías, siendo el objetivo la obtención de al menos 20 ganglios, lo cual parece aumentar la supervivencia debido al control de las micrometástasis. La linfadenectomía limitada no detecta la mitad de los ganglios afectados por lo cual ya no es recomendada. Un estudio retrospectivo en pacientes con afectación ganglionar tratados con prostatectomía radical más linfadenectomía demostró un 28% de supervivencia libre de recurrencia bioquímica a 10 años (221).

Un estudio prospectivo comparando linfadenectomía estándar y extendida demostró una diferencia en la supervivencia libre de recidiva bioquímica a 10 años

a favor de la extendida, mayor en el subgrupo de alto riesgo (51,1% frente a 71,4%) (222).

Otro aspecto a tener en cuenta es el de la hormonoterapia adyuvante, la cual parece disminuir la mortalidad cáncer específica, la incidencia de recurrencia bioquímica y de metástasis, si bien parece que el beneficio se limita a los pacientes con afectación ganglionar extensa o con Gleason ≥ 8 . El rol de la hormonoterapia se justifica en el clásico estudio de Messing (223). mayor supervivencia global, cáncer específica y libre de progresión con un seguimiento de 12 años. Sin embargo, la aplicabilidad de este estudio es limitada ya que los pacientes presentaban mayor afectación linfática de la que habitualmente se ve ahora (antes de la generalización del uso del PSA) y a que la hormonoterapia no se administró en el grupo de observación hasta la aparición de síntomas o metástasis.

Sin embargo, un análisis de una cohorte de 731 pacientes con ganglios positivos tras PR no demostró beneficio en supervivencia para el bloqueo androgénico iniciado en los primeros 4 meses tras la cirugía comparado con la observación (224).

La realidad es que la afectación ganglionar anatomopatológica no implica necesariamente un mal pronóstico en todos los casos, ya que algunos pacientes pueden permanecer libres de recidiva durante periodos prolongados sin necesidad de tratamientos secundarios. En una serie de 369 pacientes con afectación ganglionar tras prostatectomía el 59% tenían solo un ganglio afectado, y el 22% tres o más. Los factores asociados con la recurrencia bioquímica y la aparición de metástasis fueron un Gleason de 8 o mayor y la afectación de tres o más ganglios. La supervivencia cáncer-específica y libre de recurrencia bioquímica a 10 años fue de 72 y 28% respectivamente (221).

Igualmente debemos tener en cuenta el papel de la adyuvancia con radioterapia, Algunos estudios retrospectivos sugieren un beneficio en pacientes seleccionados. En una serie de 1107 pacientes con afectación ganglionar tras PR, el 35% recibió RT adyuvante además de hormonoterapia, con mejor supervivencia cáncer específica que los que solo recibieron hormonoterapia. El beneficio se limitaba a los pacientes con factores de mal pronóstico en la pieza (estadio local pT3b-T4 o márgenes positivos) y solo 1-2 ganglios positivos (supervivencia cáncer específica

a 8 años 93% frente a 84%) y a pacientes con afectación de 3-4 ganglios (97% frente a 79% respectivamente). No se observó beneficio en Gleason bajo, en pT2-pT3a con márgenes negativos ni en pacientes con más de 4 ganglios afectados (225).

3.3.2 Radioterapia externa

Riesgo Alto: En estos pacientes el tratamiento estándar es la combinación de radioterapia de intensidad modulada (RTIM) con dosis aumentadas asociada a TDA de larga duración (2-3 años). El empleo de TDA de corta duración en estos

pacientes no aumenta la supervivencia global . No existe evidencia en la literatura que justifique la radiación profiláctica de los ganglios pélvicos en pacientes de alto riesgo pues los ensayos aleatorizados no han demostrado que los pacientes se benefician de la irradiación profiláctica (46-50 Gy) de los ganglios linfáticos de la pelvis (226-228).

Localmente avanzado: La combinación de RTIM con dosis aumentadas asociada a TDA de larga duración (adyuvante/neoadyuvante) es el gold estándar en la actualidad. Existen varios estudios que confirmaron la eficacia de la radioterapia en estos pacientes y la superioridad de la combinación RT+ TDA frente a TDA aislada (229-232),

Datos recientes del ensayo STAMPEDE sugieren que la radioterapia pélvica podría ser beneficiosa para la enfermedad N1, pero estos datos no se proceden de un estudio aleatorio por lo que se deben tomar con cautela (233).

4.Variabilidad en la práctica médica (VPM)

4.1.Definición y antecedentes

El concepto de variaciones en la práctica médica (VPM) se utiliza habitualmente para definir las variaciones sistemáticas en las tasas de incidencia acumulada del servicio sanitario. Este parámetro se define como la relación entre el número de personas que han recibido un determinado servicio sanitario (ingreso hospitalario, intervención quirúrgica, prueba diagnóstica, etc.) en un periodo de tiempo definido, y la población de un área geográfica en riesgo de recibir dicho servicio (234).

A partir de la estimación de estas tasas por áreas geográficas, se utilizan fundamentalmente tres formas de análisis:

Describir y comparar las tasas de las diversas áreas geográficas para estimar si la incidencia acumulada de un determinado servicio médico es mayor en unas que en otras. Para ello se utilizan tasas estandarizadas por edad y sexo (estandarización directa) o razones de incidencia (estandarización indirecta), ambas con sus respectivos intervalos de confianza del 95% y acompañadas de representaciones gráficas como los dot-plot o los mapas.

Analizar la propia variabilidad, utilizando escalas logarítmicas, estadísticos desarrollados para el análisis de áreas pequeñas o comparando las variaciones con un proceso conocido como de baja variabilidad y no relacionado con la oferta de servicios.

Realizar una serie de análisis secundarios, de tipo ecológico, para valorar si existe algún tipo de asociación entre las tasas y algunas variables de la oferta (camas, personal sanitario, horas de quirófano), de la demanda (deprivación, distancia, morbilidad, etc.) u otras.

4.2. Teorías que explican las VPM

Considerando todos estos factores, se han desarrollado tres teorías para la explicación de las VPM en relación a la importancia de los factores que influyen sobre ellas.

Una de ellas incide en los factores que influyen en la demanda de atención (*patient practice variations hypothesis*) (235) mientras que las otras dos dan mayor importancia a los factores de la oferta, en un caso a partir de la incertidumbre sobre la efectividad de los procedimientos y estilos de práctica médica (*uncertainty hypothesis*) (236-239) y en otro a partir de la prevalencia de médicos entusiastas de un determinado procedimiento (*enthusiasm hypothesis*) (240).

La primera teoría, *hipótesis del estilo de práctica del paciente*, se basa en que:

- 1) Las diferencias en morbilidad explican buena parte de las VPM;
- 2) Las variables de la demanda, nivel socioeconómico del paciente, nivel cultural, grupo étnico y otras, son importantes como fuente de variabilidad, y en consecuencia,
- 3) La decisión del paciente de solicitar tratamiento, influenciada por sus condiciones de morbilidad, sociodemográficas y culturales, es la principal explicación de las VPM.

Las características básicas de la segunda teoría, *hipótesis de la incertidumbre*, pueden resumirse en los siguientes postulados:

- 1) Las diferencias en morbilidad y otras variables de la población no explican sustancialmente las VPM.
- 2) Cuando existe acuerdo entre los clínicos sobre el valor de un procedimiento, la variabilidad es escasa.
- 3) Cuando existe incertidumbre sobre la utilidad de un procedimiento, los médicos desarrollan estilos de prácticas distintas que son la principal fuente de las VPM.

4) Los factores de la oferta, volumen, incentivo y otros, pueden ser relevantes en los procesos de alta incertidumbre, pero su influencia será escasa cuando exista consenso ante una situación dada.

5) Las VPM son un indicador de uso inapropiado básicamente por exceso de utilización debido a la demanda inducida, en las áreas con mayores tasas.

La teoría basada en la *hipótesis de los médicos entusiastas* de un procedimiento sostiene que:

1) Las tasas de uso inapropiado son iguales en las áreas de alta y baja utilización.

2) En las áreas de alta utilización habría unos cuantos médicos entusiastas de un procedimiento que serían los responsables de las VPM, y

3) En las áreas de baja utilización, las VPM indican la existencia de pacientes no intervenidos, y a diferencia de lo propuesto por la hipótesis de la incertidumbre, ponen en evidencia un problema de déficit de cuidados.

Existen evidencias contradictorias acerca de si las VPM indican uso inapropiado por exceso en las áreas de alta utilización o por defecto en las áreas de baja utilización. De este modo, y aunque las VPM son consideradas como un indicador de utilización inapropiada en muchas ocasiones, conocer la tasa apropiada de una intervención en la población requiere la investigación de resultados y, por tanto, no es posible conocer si las VPM indican un uso inapropiado por defecto o por exceso a partir de estudios ecológicos de tasas de utilización (241).

4.3. Implicaciones y estrategias ante las VPM

La existencia de variaciones en los cuidados de salud conlleva muchas preguntas sobre la calidad de la atención, incluyendo aspectos de accesibilidad, adecuación, coste-efectividad y equidad. Todas estas cuestiones plantean las importantes implicaciones que la VPM tiene para la política sanitaria y la práctica clínica, por su previsible impacto en relación con la calidad y los costes de la atención, así como con valores tan importantes como la equidad y la ética médica. Como ya hemos mencionado, la importancia de las VPM estriba en que puede ser reflejo de otros problemas, como la incertidumbre, ignorancia, problemas organizativos, gastos innecesarios o infrautilización, cuyo abordaje conllevaría la mejora de la calidad de la atención, aunque no necesariamente siempre en disminución de gastos.

Para algunos autores, la ausencia de sistemas de medida de la calidad hace imposible establecer la significación de tasas bajas y altas de utilización de un procedimiento, en términos de calidad de cuidados (242). En los casos en que la calidad (en términos de uso inapropiado) y la variabilidad se han podido medir con cierta fiabilidad (242, 243), no es obvia la correlación entre variabilidad y uso inapropiado, tanto a nivel regional como de áreas pequeñas, a pesar de la polémica suscitada por algunos trabajos (244-246). Parece evidente entonces, la

necesidad de conocer en cada caso concreto, las causas de la variabilidad, y fundamentalmente si éstas pueden ser abordables desde el punto de vista de la gestión sanitaria, la práctica médica o la investigación.

4.4.Variabilidad en la práctica médica y atención a pacientes con cáncer

La atención a los pacientes con cáncer añaden características particulares de interés, en relación a los estudios sobre VPM. El procedimiento de toma de decisión, al igual que ocurre en muchas otras situaciones en medicina, no es un proceso simple. La decisión sobre un determinado tratamiento para un paciente se ve influida por factores que van más allá del conocimiento (y la ausencia de éste o incertidumbre) y las características del paciente (escenario clínico). Intervienen de forma muy sensible la propia posición del profesional frente al dolor o la pérdida, así como influencias externas (comente de pensamiento) (247, 248).

La VPM en oncología resulta poco estudiada y lo que podemos encontrar se refiere a estudios que se basan en dos tipos de métodos. Uno de ellos sería la comparación grosera del uso de una determinada opción de tratamiento entre áreas geográficas, basada en la revisión de historias clínicas o registro de pacientes con carácter descriptivo y sin ajustar por diferencias entre los pacientes de cada zona. Los únicos trabajos encontrados de este tipo se refieren a comparaciones entre países. Tal es el caso de la quimioterapia adyuvante en diferentes tumores o la fracción de pacientes irradiados de una determinada localización (249, 250).

El otro tipo de estudios se basa en la obtención de información mediante encuestas de intención de tratar por diferentes profesionales, basadas en escenarios clínicos hipotéticos (251, 252). Ambas medidas aunque indirectas han confirmado la existencia de una considerable VPM en el tratamiento del paciente oncológico.

Los estudios de VPM en el uso de la radioterapia son particularmente escasos y de ellos, los llevados a cabo en nuestro medio, son prácticamente inexistentes. Los que existen enfocan más su interés en la productividad según diferencias de equipamiento e infraestructura entre áreas geográficas (253), que en los aspectos más clínicos de la variabilidad. En efecto, una búsqueda estructurada en MEDLINE ha mostrado un total de 19 artículos entre los años 1995-2004 referidos a cinco localizaciones tumorales en los que se usan con bastante frecuencia la radioterapia (mama, pulmón, cabeza y cuello, cérvix y endometrio). De éstos, sólo diez son realmente estudios de VPM, y ninguno de ellos se ha realizado en el ámbito español. Esta escasez de producción científica choca sin embargo, con la percepción de que existen maleadas diferencias entre los tratamientos y que éstas pueden ser importantes para el paciente.

Podemos distinguir dos niveles posibles de estudios en la VPM que se presenta en la administración de tratamientos con radioterapia:

1. Diferencias en la indicación con radioterapia entre áreas geográficas, para un mismo tipo de paciente. Lo que nos interesa en este caso conocer, es si se tratan con radioterapia el número adecuado y esperado de pacientes, de acuerdo con la incidencia de la enfermedad y las causas que la ocasionan.

2. Diferencias entre centros en el tratamiento que reciben aquellos pacientes que se tratan con radioterapia, atendiendo a las características del tratamiento general oncológico (por ejemplo conservador/mutilante en cáncer de mama), a la secuencia en que se produce la radioterapia (por ejemplo pre-cirugía o concomitante con quimioterapia) y el propio esquema de radioterapia administrado (dosis total, dosis fracción, duración y volumen, energía disponible).

Estas dos aproximaciones miden dos cosas distintas del problema que resultan de interés, si bien quedarían en un ámbito meramente descriptivo. Para seguir profundizando en la naturaleza de la variabilidad entre centros, el paso siguiente sería la comparación de las prácticas en cada centro sanitario con estándares de buena práctica. Estos estándares deberían poder ser asumidos por los profesionales, para lo cual sería necesario que estuvieran basados en la evidencia científica sobre la relación riesgo/beneficio del tratamiento en cada tipo de cáncer y en un grado de consenso importante.

Por ello, en el contexto de un marco más amplio de investigación en resultados y de utilización de servicios sanitarios en cáncer, nos proponemos valorar si los tratamientos radioterápicos en estos pacientes están distribuidos homogéneamente y en uso adecuado en el ámbito de los hospitales andaluces. Desde un punto de vista metodológico, frente a los estudios basados en encuestas a profesionales o casos clínicos abiertos, nos parece de especial interés los que se basan en la extracción directa de información de las historias clínicas y de las fichas de los pacientes. Esto tiene especial interés, dado que las encuestas a los profesionales aún siendo útiles para describir la práctica están sujetas al inconveniente de la "respuesta sesgada", que siempre conlleva una diferencia con la práctica real. Por otra parte, recoger datos objetivos de la práctica, añade la posibilidad de estudiar su adecuación, comparándola con estándares.

La forma idónea de hacer un uso apropiado de la utilización de servicios se llevaría a cabo mediante la utilización de guías de práctica clínica (GPC). Éstas, consideradas como directrices elaboradas para asistir a los clínicos en la toma de decisiones sobre una determinada atención sanitaria, pueden basarse en la opinión de expertos, en el consenso de los profesionales implicados o en la evidencia. Uno de los beneficios más importantes de las GPC reside en la mejora de los resultados de salud de los pacientes promoviendo actuaciones adecuadas y por tanto disminuyendo la variabilidad no justificada en la elección de tratamientos.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.Hipótesis

Podrían existir factores que influyen en la gestión clínica del cáncer de próstata.

2.Objetivos del estudio

1.-Conocer las características principales de los de pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado según la opción de tratamiento indicada.

2.-Determinar el tiempo que transcurre entre el diagnóstico y el tratamiento en los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado según la opción de tratamiento indicada.

3.-Identificar las pruebas de imagen más utilizadas según la opción terapéutica indicada para el cáncer de próstata órgano-confinado y el manejo de los pacientes según las características del hospital.

4.-Averiguar con un análisis multivariante de alta potencia estadística, cuáles son los principales predictores del manejo del paciente con cáncer de próstata órgano-confinado, en una muestra multicéntrica internacional.

III. MATERIAL Y MÉTODO

1. Generalidades

Se realiza un estudio observacional multicéntrico internacional de carácter retrospectivo. Se revisaron historiales clínicos de 997 varones diagnosticados y/o tratados de cáncer de próstata órgano-confinado (CPOC).

El protocolo de estudio con código 201800011751 fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Complejo Asistencial Universitario de Ávila.

Los pacientes fueron atendidos en el Hospital Universitario de Salamanca (España), Clínica Urológica de Plaza España de Salamanca (España), Hospital Universitario Pêro da Covilhã, Covilha (Portugal), Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (Portugal), Hospital Universitario Virgen del Camino de Pamplona (España), Complejo Universitario Hospitalario de Ourense(España), Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz (España), Hospital Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona (Italia).

A partir de la información contenida en los historiales clínicos, se elabora un excel de recogida de datos, registrando los valores de las variables investigadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2007.

2. Instalaciones

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontoestomatología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, con el apoyo de la Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León (APFIEQ-CyL).

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda. Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

3.Método

3.1.Selección muestral

La selección muestral se obtiene de los pacientes diagnosticados y tratados por cáncer de próstata órgano-confinado (CPOC) en los centros asistenciales mencionados tomando como referencia la fecha de diciembre de 2018 y seleccionando secuencialmente de forma sucesiva, exhaustiva y retrospectiva a todos los pacientes intervenidos hasta obtener un tamaño muestral adecuado. El tamaño de la muestra fue calculado con el software Epidat 3.1 para comparar grupos investigados según la probabilidad de indicación de tratamiento de cáncer de próstata órgano-confinado y en relación a las variaciones de la indicación, obteniendo un n mínimo por grupo de 150 (254).

3.2.Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo observacional. En los pacientes en las que se diagnostica cáncer de próstata, son informados del carácter maligno pero con posibilidades de curación de su enfermedad. Se les informa de las posibilidades terapéuticas: cirugía, radioterapia externa, braquiterapia u otros. Además, se le informa también de la posibilidad de vigilancia activa y del tratamiento hormonal. Se les informa que sus datos clínicos pueden ser susceptibles de ser utilizados para realizar estudios clínicos en grupos de investigación multidisciplinarios. Se les explica que sus datos serán controlados y utilizados para estudios clínicos cumpliendo las leyes vigentes, incluida la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, publicada en BOE número 159, de 04/07/2007, con referencia BOE-A-2007-12945, y última actualización del 02/06/2011. Todos los pacientes firman el consentimiento de aceptación de permiso para que sean utilizados dichos datos.

Posteriormente, en la muestra seleccionada, se indica el tratamiento: tratamiento quirúrgico, radioterapia u otros tratamientos.

3.3. Grupos de estudio

En el estudio se distinguieron tres grupos:

Grupo A (GA=556): Pacientes diagnosticados de CPOC en los que se indica prostatectomía radical.

Grupo B (GB=276): Pacientes diagnosticados de CPOC en los que se indica radioterapia.

Grupo c (Gc=165): Pacientes diagnosticados de CPOC en los que se indica tratamiento diferente a prostatectomía radical o a radioterapia.

3.4. Variables estudiadas

Se analizan:

- Edad del paciente.
- Edad del médico que indica el tratamiento: se considera correspondiente a los años de experiencia profesional.
- Variables antropométricas: Peso y talla expresados como índice de masa corporal (IMC) según la fórmula

$$IMC = \frac{peso(kg)}{altura^2(m)}$$

- Volumen prostático.
- Score Gleason.
- PSA pretratamiento.
- PSA en el seguimiento.
- Porcentaje de cilindros en la biopsia: correspondiente a la carga tumoral.
- Días entre el diagnóstico y la instauración del tratamiento.
- Días entre la instauración del tratamiento y la primera visita ambulatoria.
- Tiempo de seguimiento total medido en días.
- TNM: codificado como

T1a=1

T1b=2

T1c=3

T2a=4

T2b=5

T2c=6

T3a=7

T3b=8

T3c=9

-Riesgo anestésico ASA: I, II ó III.

-Nivel educacional del paciente: se codifico de la siguiente manera:

Educación primaria=1.

Educación secundaria=2.

Educación universitaria=3.

-Profesión del paciente: codificada según las Guías Legales vigentes en España (tabla 2) (255).

Grupo de cotización	Categorías profesionales
1	Ingenieros y Licenciados. Personal de alta dirección no incluido en el artículo 1.3.c) del Estatuto de los Trabajadores.
2	Ingenieros Técnicos, Peritos y Ayudantes Titulados.
3	Jefes Administrativos y de Taller.
4	Ayudantes no Titulados.
5	Oficiales Administrativos.
6	Subalternos.
7	Auxiliares Administrativos.
8	Oficiales de primera y segunda.
9	Oficiales de tercera y Especialistas.
10	Peones.
11	Trabajadores menores de dieciocho años, cualquiera que sea su categoría profesional.
12	Otros

Tabla 2.-Clasificación de las profesiones (255).

-Diagnósticos secundarios, antecedentes quirúrgicos, medicación concomitante hábitos tóxicos.

-Pruebas de imagen: ecografía, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), gammagrafía ósea.

-Tipo de hospital.

4.Consentimientos informados. Cuestiones éticas

Todas los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran en con el Grupo de Investigación a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, al incluir a un paciente en la base de datos, firman el consentimiento informado para que se pueda usar la información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Las garantías, derechos y circunstancias concernientes a todo lo relacionado con los sujetos participantes en la presente investigación, cumplen los requisitos recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, publicada en BOE número 159, de 04/07/2007, con referencia BOE-A-2007-12945, y última actualización del 02/06/2011 (256).

5.Análisis estadístico

El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007. Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi2, test exacto de Fisher, ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman, análisis multivariante. Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$.

6.Conflicto de intereses

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: Los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica (257) y Guía de la Asociación Europea de Urología.

7.-Costes

Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación de Urología de la Profesora María Fernanda Lorenzo Gómez, tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontostomatología del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, con vínculos con el Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico Renal (GRUMUR) del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) y apoyados por la Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León (APFIEQ-CyL).

IV. RESULTADOS

1. Edad en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

La edad media fue 67,74 años, SD 7,85, mediana 68, rango 38-86 (figura 1).

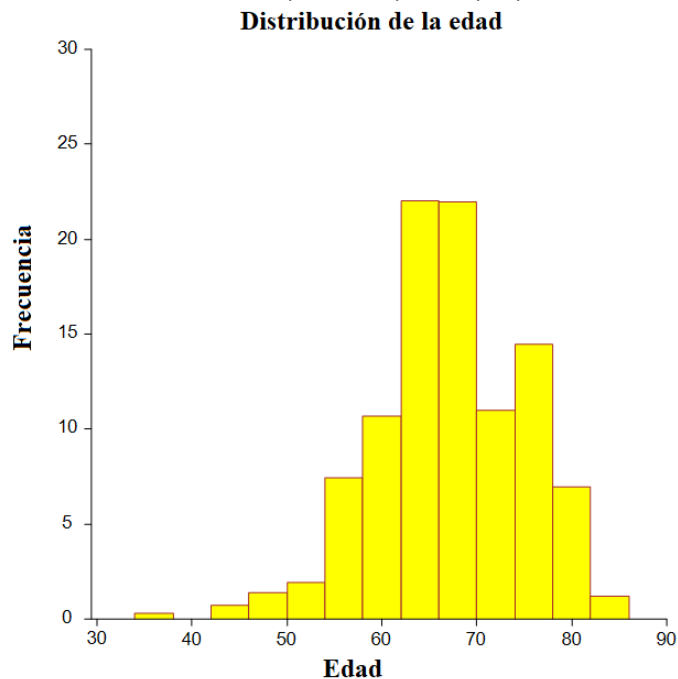


Figura 1. Distribución de la edad en la muestra general.

La tabla 1 y las figuras 2 y 3 muestran la edad en los grupos. La edad en el grupo GA fue inferior ($p=0,000001$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GA	64,50	5,89	65	45-78
GB	72,22	7,87	74,5	45-86
GC	71,25	8,50	73	38-83

Tabla 1. Edad en GA, GB y GC.

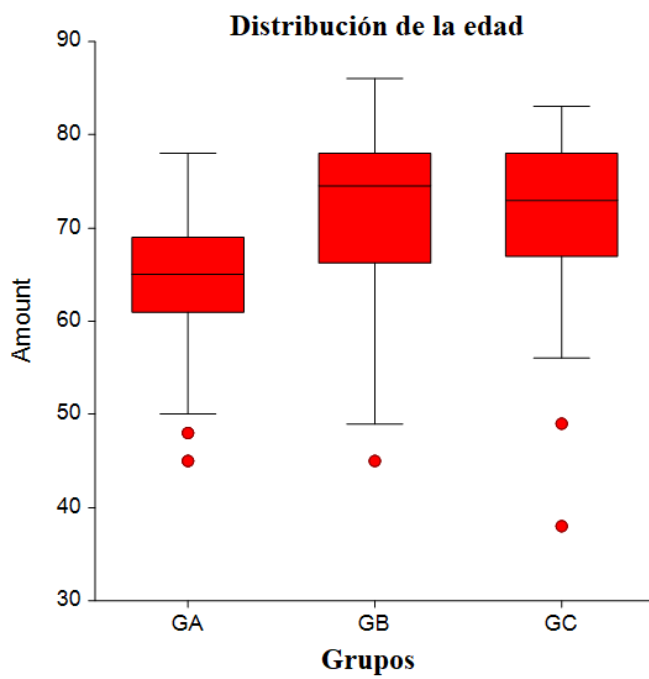


Figura 2.Distribución de la edad.

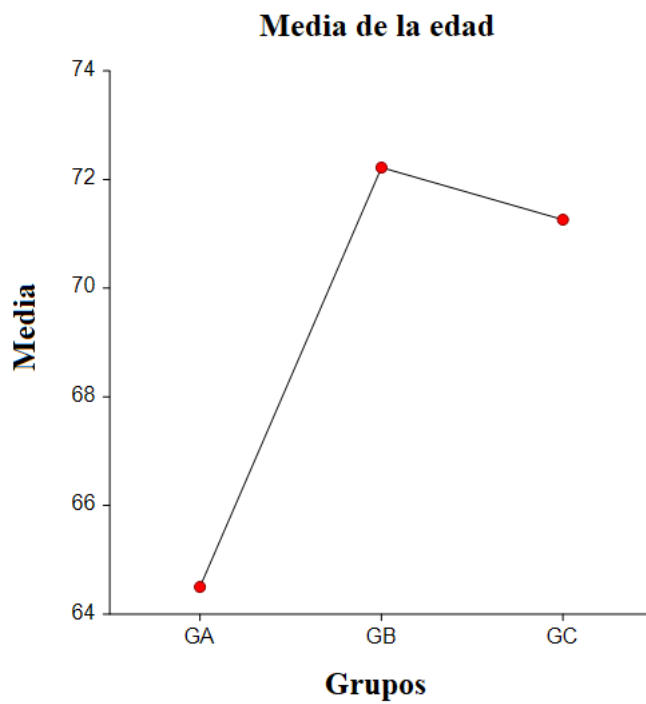


Figura 3.Media de la edad.

2. Edad del médico que indica el tratamiento en la muestra general y grupos GA, GB, GC.

La edad del médico media fue 48,72 años, SD 12, mediana 52, rango 29-66 (fig 4).

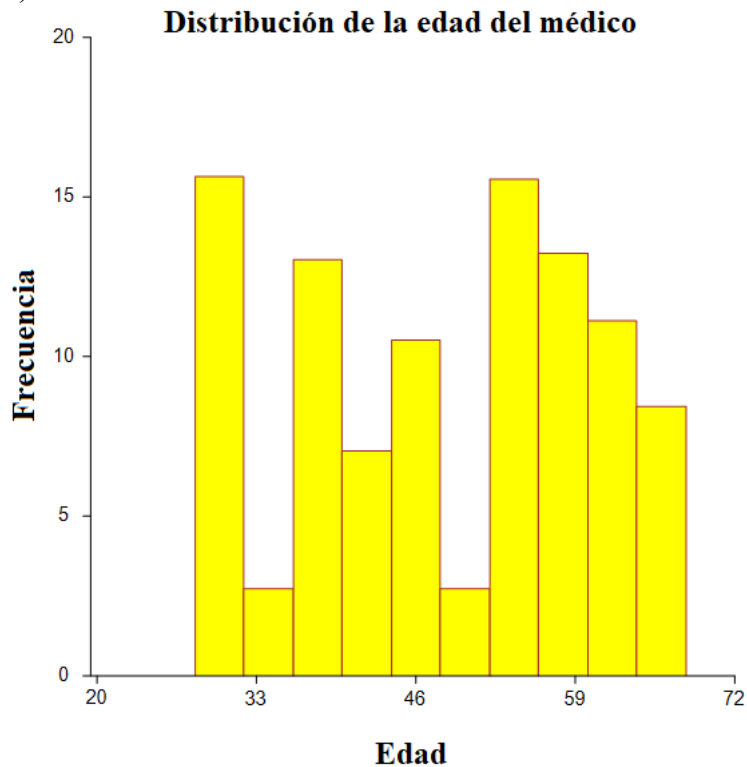


Figura 4. Distribución de la edad del médico en la muestra general.

La tabla 2 y las figuras 5 y 6 muestran la edad del médico en los grupos. En el grupo GA fue inferior ($p=0,0001$).

Grupo	Edad del médico media	Sd	Mediana	Rango
GA	42,40	10,99	40	29-65
GB	57,86	6,90	59	35-66
GC	54,74	8,56	56	37-66

Tabla 2. Edad del médico en GA, GB y GC.

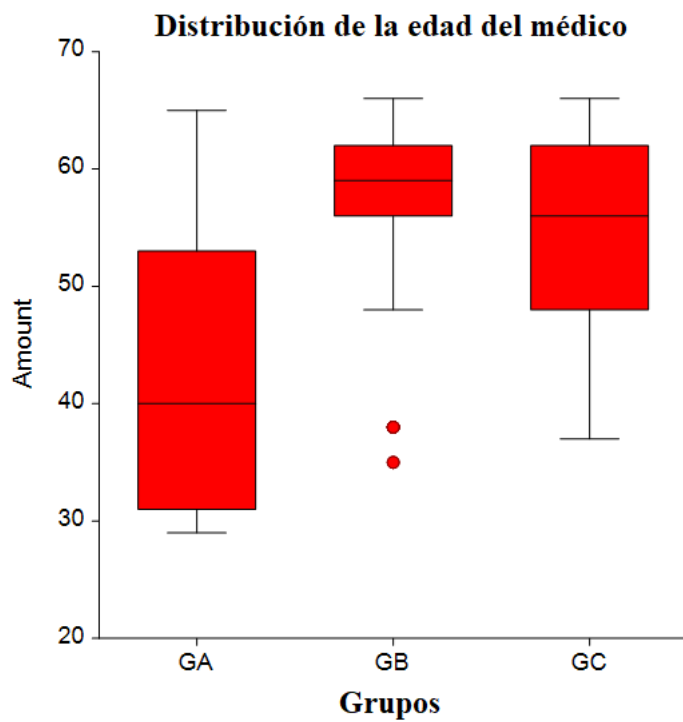


Figura 5. Distribución de la edad del cirujano.

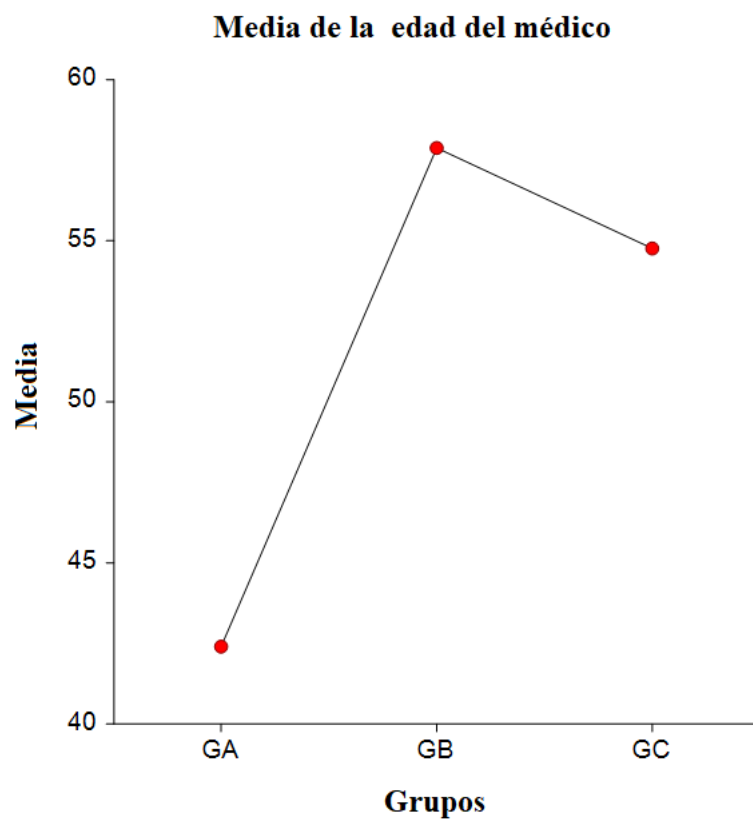


Figura 6. Media de la edad del cirujano.

3. Índice de Masa Corporal en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

En el IMC la media fue 27,31 kg/m², SD 3,40, mediana 26,13, rango 19,6-46,48 (figura 7).

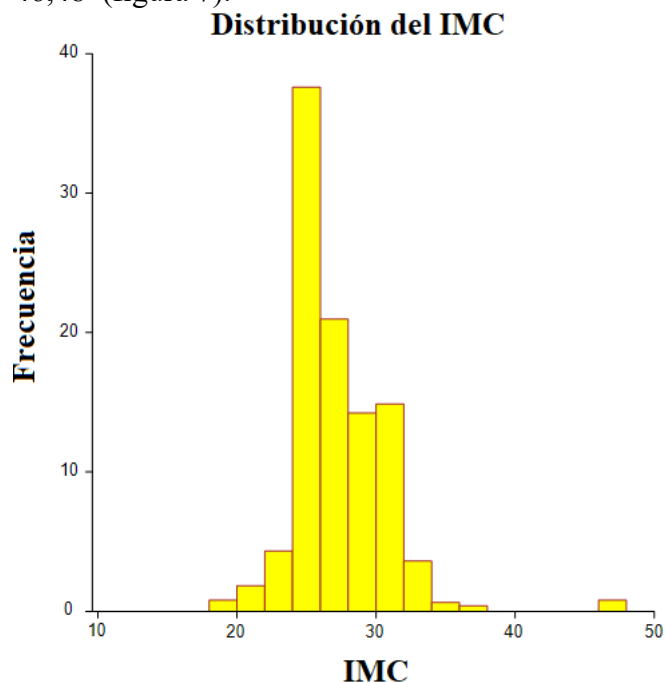


Figura 7. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 3 y las figuras 8 y 9 muestran el IMC en los grupos. El IMC en el grupo GB fue inferior ($p=0,003$).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GA	27,63	3,94	27,5	19,6-46,48
GB	26,85	2,48	25,39	24,98-31,89
GC	26,98	2,53	26,04	22,48-31,89

Tabla 3. IMC en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

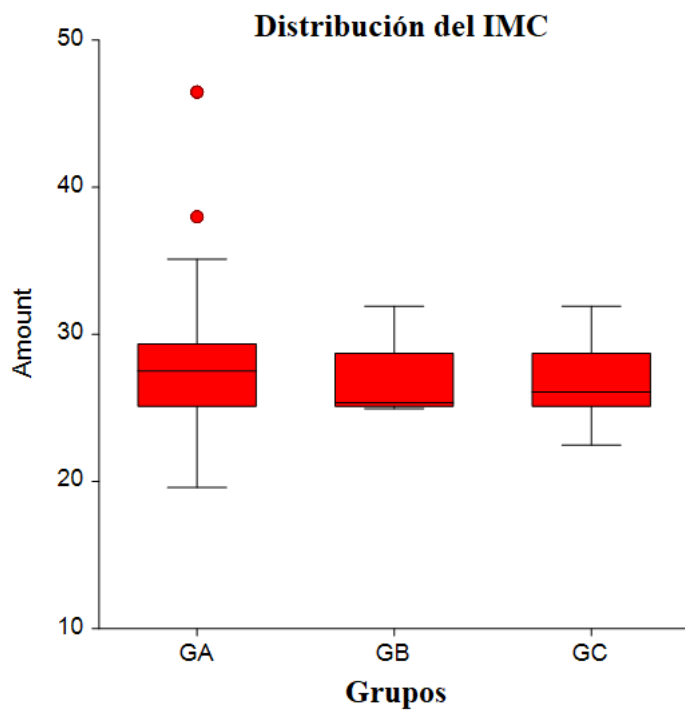


Figura 8. Distribución del IMC.

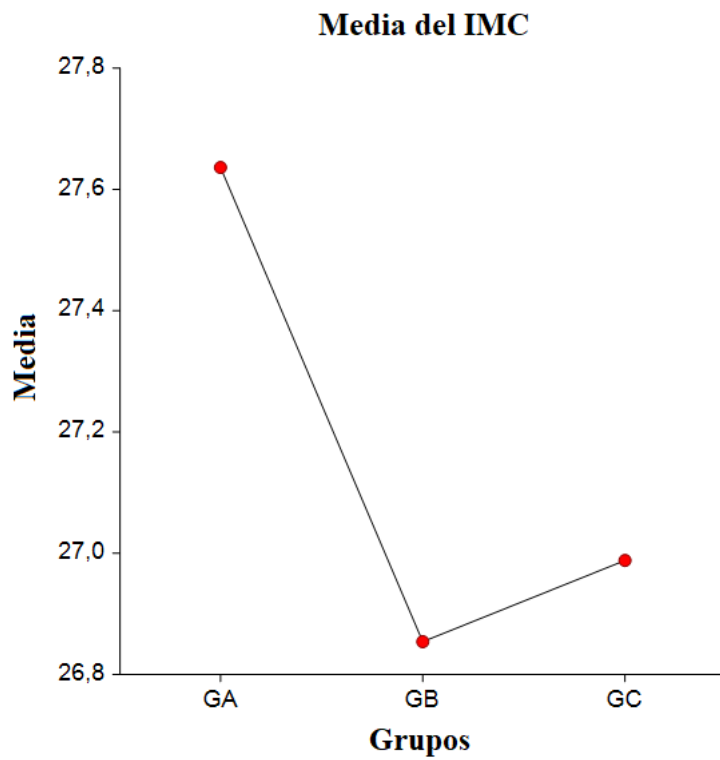


Figura 9. Media del IMC

4.Volumen prostático en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

En el volumen prostático la media fue 46,17, SD 19,06, mediana 40, rango 15-91 (figura 10).

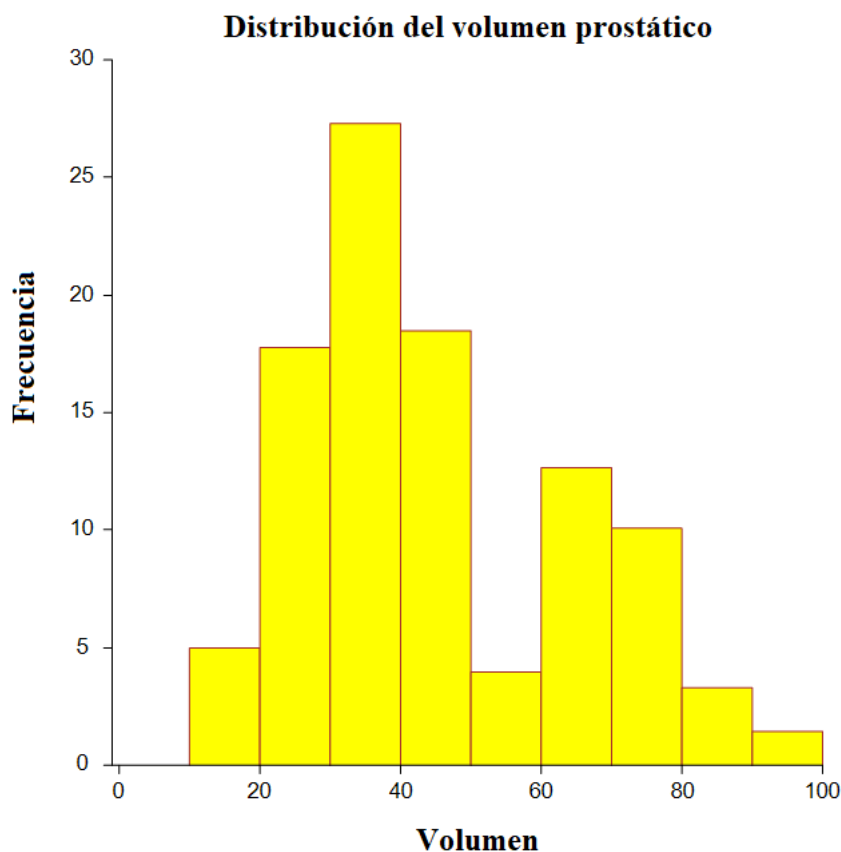


Figura 10. Distribución del volumen prostático en la muestra general.

La tabla 4 y las figuras 11 y 12 muestran el volumen prostático en los grupos. En el grupo GA fue inferior ($p=0,00001$).

Grupo	Volumen prostático media	Sd	Mediana	Rango
GA	42	19	36	15-88
GB	56,84	18,85	52	28-91
GC	42,54	11,13	39	28-67

Tabla 4. Edad en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

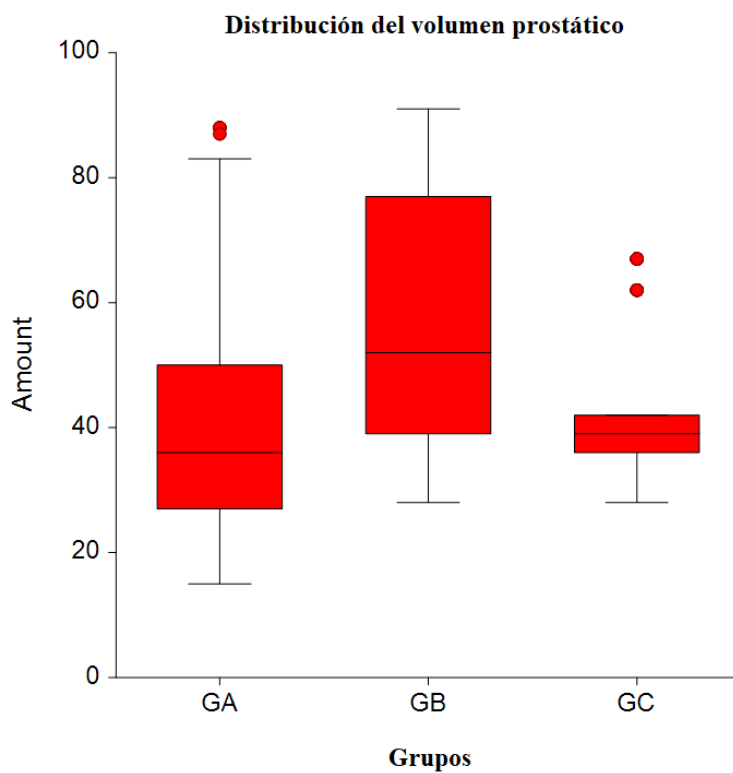


Figura 11. Distribución del volumen prostático

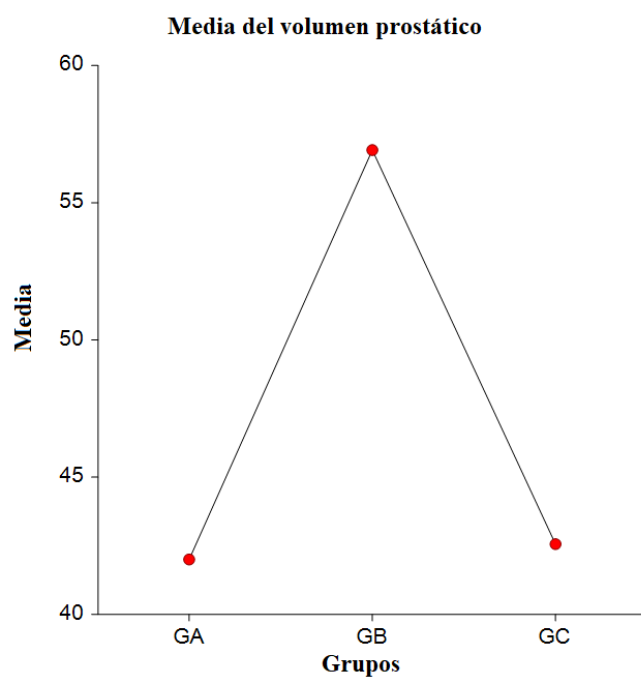


Figura 12. Media del volumen prostático

5. Gleason en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

En el Gleason la media fue 6, SD 0,85, mediana 7, rango 5-10 (figura 13).

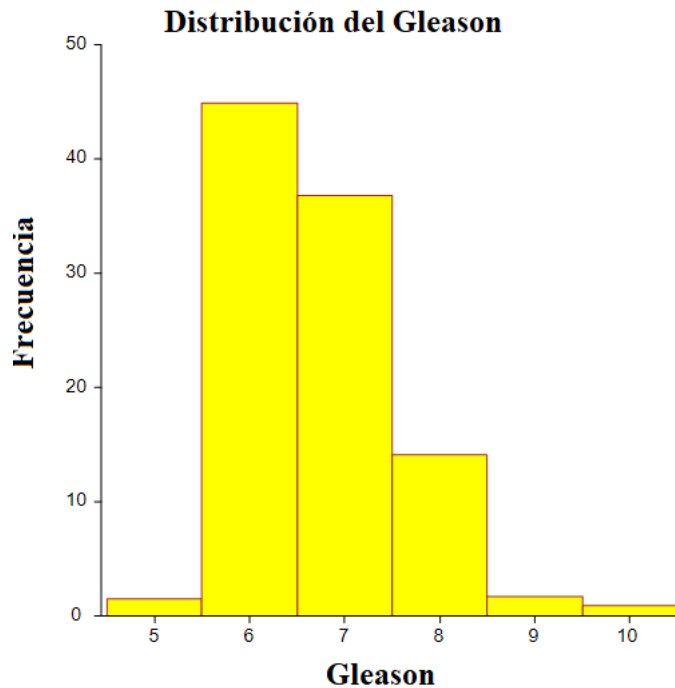


Figura 13. Distribución del Gleason en la muestra general.

La tabla 5 y las figuras 14 y 15 muestran el Gleason en los grupos. El Gleason en el grupo GA fue inferior ($p=0,00001$).

Grupo	Gleason media	Sd	Mediana	Rango
GA	6	0,71	6	5-9
GB	7	0,96	7	6-10
GC	6	0,84	7	5-8

Tabla 5. Gleason en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

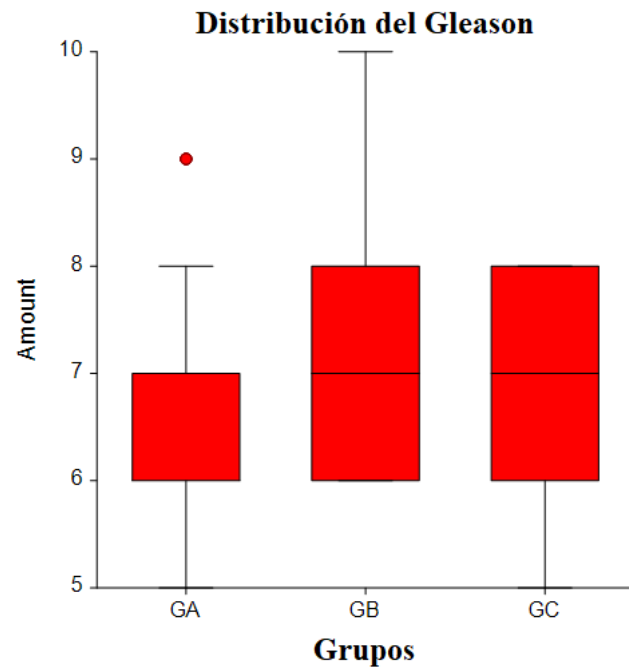


Figura 14. Distribución del Gleason.

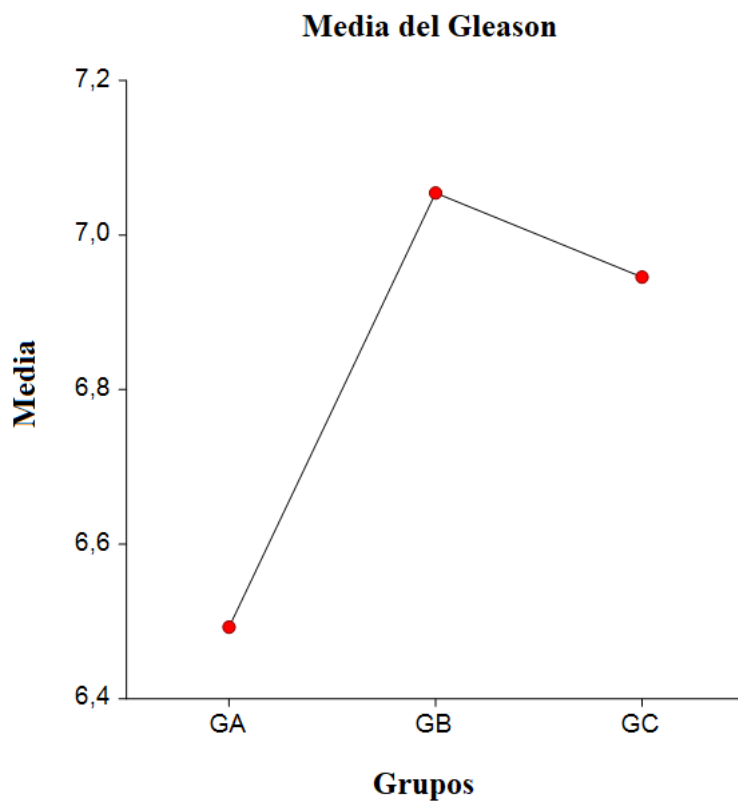


Figura 15. Media del Gleason.

6. Antígeno prostático total en la muestra general y grupos GA, GB, GC.

La media en el PSA total fue 8,97, SD 5,71, mediana 7,5, rango 1,12-53 (figura 16).

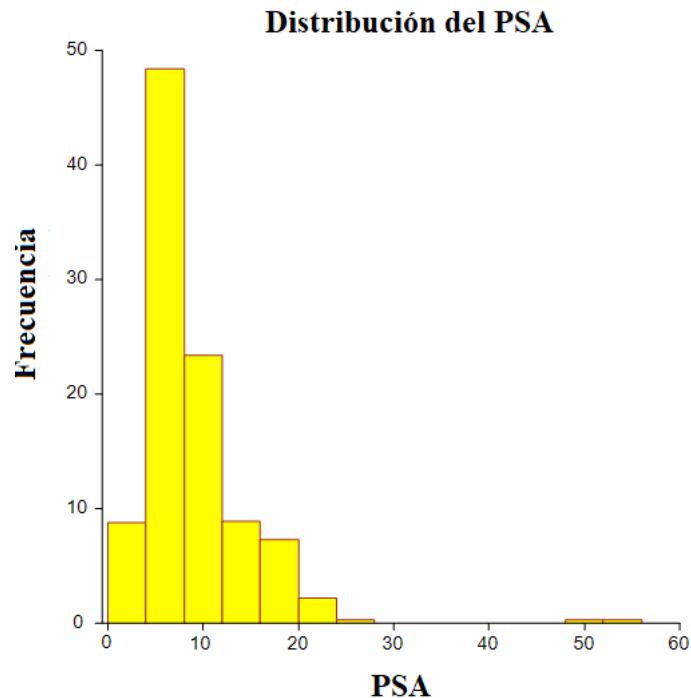


Figura 16. Distribución del PSA en la muestra general.

La tabla 6 y las figuras 17 y 18 muestran el PSA en los grupos. El PSA en el grupo GA fue inferior ($p=0,002$).

Grupo	PSA total media	Sd	Mediana	Rango
GA	8,25	4,33	7,09	1,12-22,5
GB	10,60	7,80	8,08	2,1-53
GC	8,69	5,15	7	1,39-23

Tabla 6. PSA en GA, GB y GC.

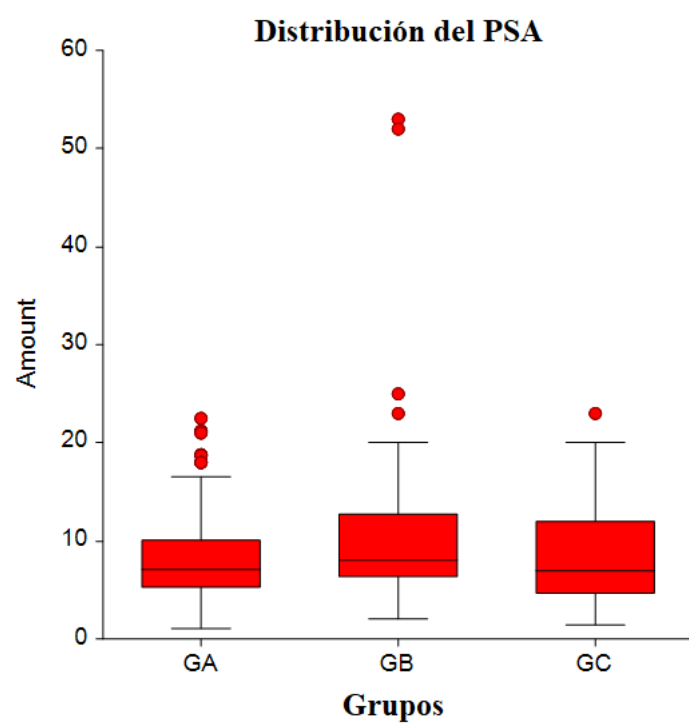


Figura 17. Distribución del PSA.

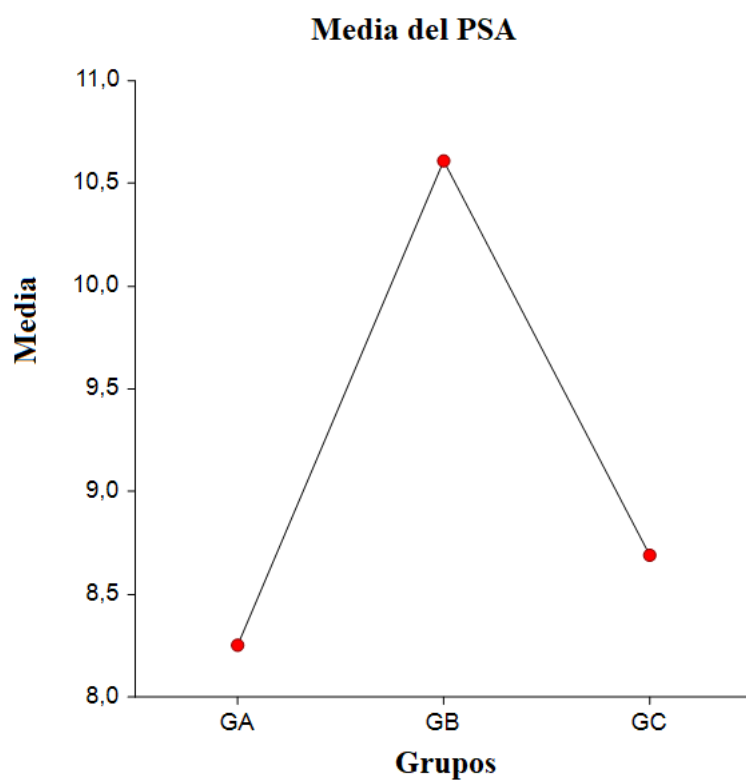


Figura 18. Media del PSA.

7. Antígeno prostático de seguimiento en la muestra general y grupos GA, GB, GC.

La media en el PSA de seguimiento total fue 0,67, SD 1,40, mediana 0,05, rango 0,003-6,65 (figura 19).

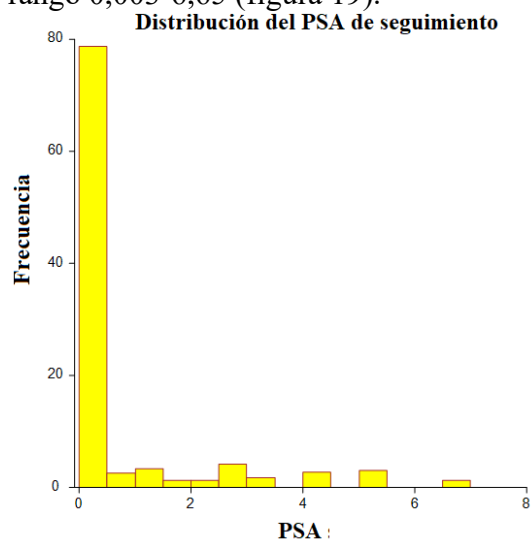


Figura 19. Distribución del PSA de seguimiento en la muestra general.

La tabla 7 y la figura 20 muestran el PSA en los grupos. El PSA de seguimiento en el grupo GA fue inferior ($p=0,0001$).

Grupo	PSA de seguimiento total media	Sd	Mediana	Rango
GA	0,07	0,14	0,03	0,003-1
GB	1,47	1,87	0,50	0,03-6,65
GC	1,37	1,79	0,31	0,03-5,16

Tabla 7. PSA de seguimiento en GA, GB y GC.

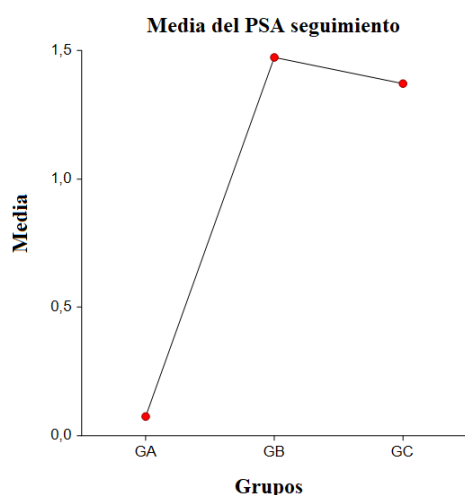


Figura 20. Media del PSA de seguimiento.

8. Porcentaje de cilindros de la biopsia en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

La media en el porcentaje de cilindros de la biopsia fue 39,89, SD 28,32, mediana 30, rango 2,5-90(figura 21).

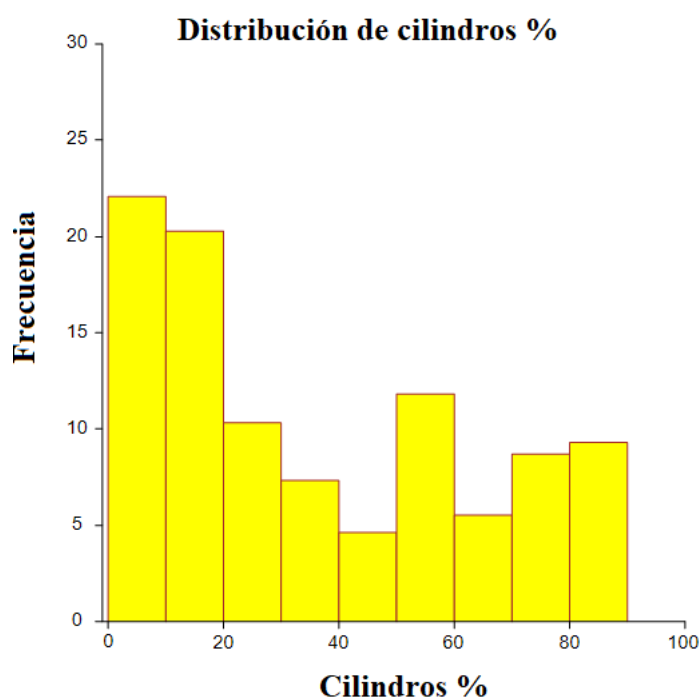


Figura 21. Distribución del porcentaje de cilindros de la biopsia en la muestra general.

La tabla 8 y las figuras 22 y 23 muestran el porcentaje de cilindros de la biopsia en los grupos. El porcentaje de cilindros en el grupo GA fue inferior ($p=0,0001$).

Grupo	Porcentaje de cilindros de la biopsia media	Sd	Mediana	Rango
GA	33,23	22,09	26,78	2,5-90
GB	46,51	32,14	50	5-90
GC	51,27	33,65	60	5-90

Tabla 8. Porcentaje de cilindros de la biopsia en GA, GB y GC.

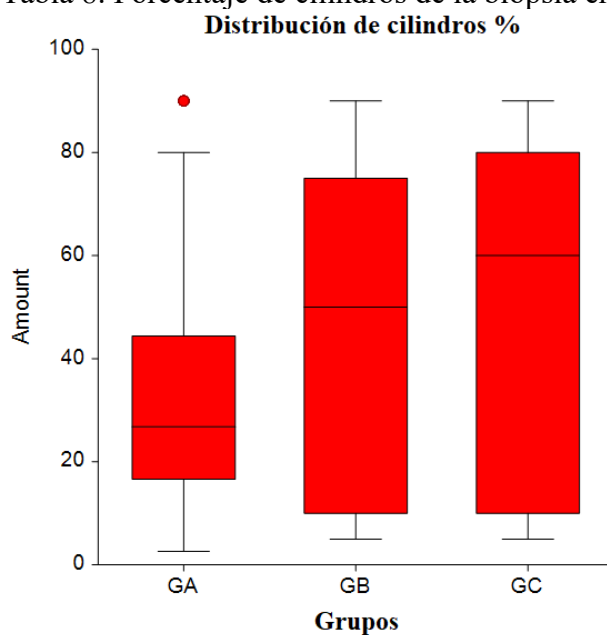


Figura 22. Distribución del porcentaje de cilindros de la biopsia.

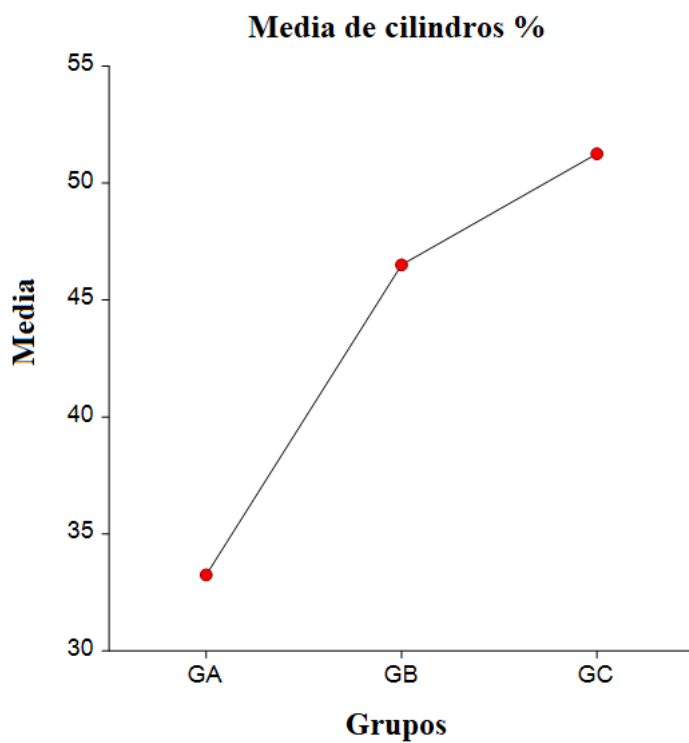


Figura 23. Media del porcentaje de cilindros de la biopsia.

9. Días entre el diagnóstico y el tratamiento en la muestra general y grupos GA, GB, GC.

La media en los días entre el diagnóstico y el tratamiento fue 93,70, SD 80,59, mediana 61, rango 20-730 (figura 24).

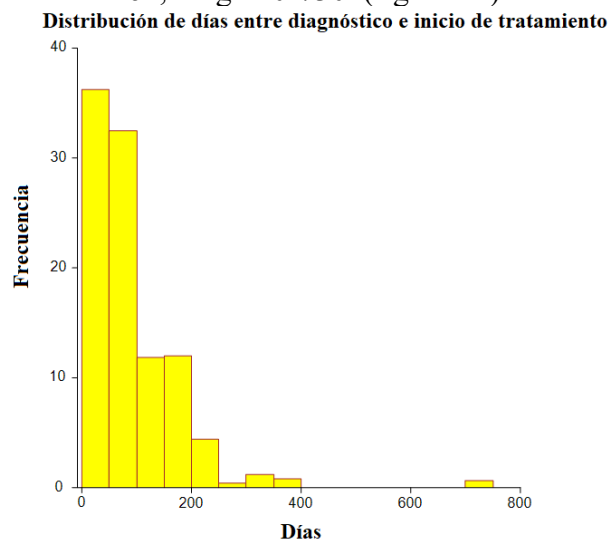


Figura 24. Distribución de los días entre el diagnóstico y el tratamiento en la muestra general.

La tabla 9 y la figura 25 muestran los días entre el diagnóstico y el tratamiento en los grupos. En el grupo GB fue inferior ($p=0,00001$).

Grupo	Días entre el diagnóstico y el tratamiento media	Sd	Mediana	Rango
GA	128,61	94,15	120	20-730
GB	49,19	6,40	48	40-62
GC	50,54	6,71	48	40-61

Tabla 9. Días entre el diagnóstico y el tratamiento en GA, GB y GC.

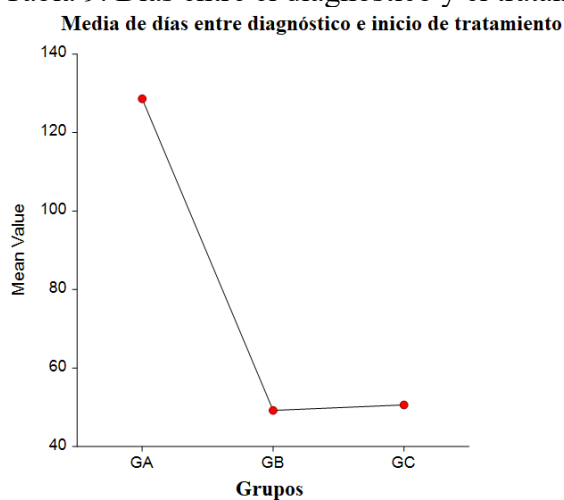


Figura 25. Media del días entre el diagnóstico y el tratamiento.

10.Días desde tratamiento hasta primera visita en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

La media en el días desde tratamiento hasta primera visita fue 35,18, SD 20,67, mediana 31, rango 5-104 (figura 26).

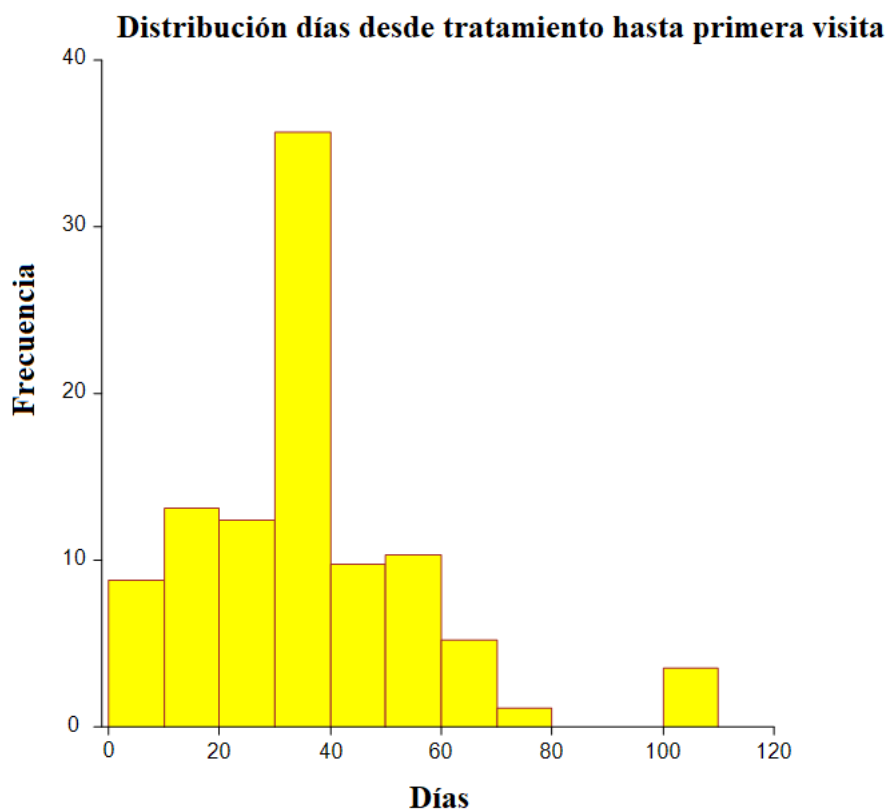


Figura 26. Distribución del días desde tratamiento hasta primera visita en la muestra general.

La tabla 10 y las figuras 27 y 28 muestran los días desde tratamiento hasta primera visita en los grupos. En el grupo GB fue inferior ($p=0,0056$).

Grupo	Dias desde tratamiento hasta primera visita media	Sd	Mediana	Rango
GA	34,49	19,88	29	5-104
GB	33,30	18,31	30	5-104
GC	40,63	25,63	32	9-104

Tabla 10. Dias desde tratamiento hasta primera visita en GA, GB y GC.

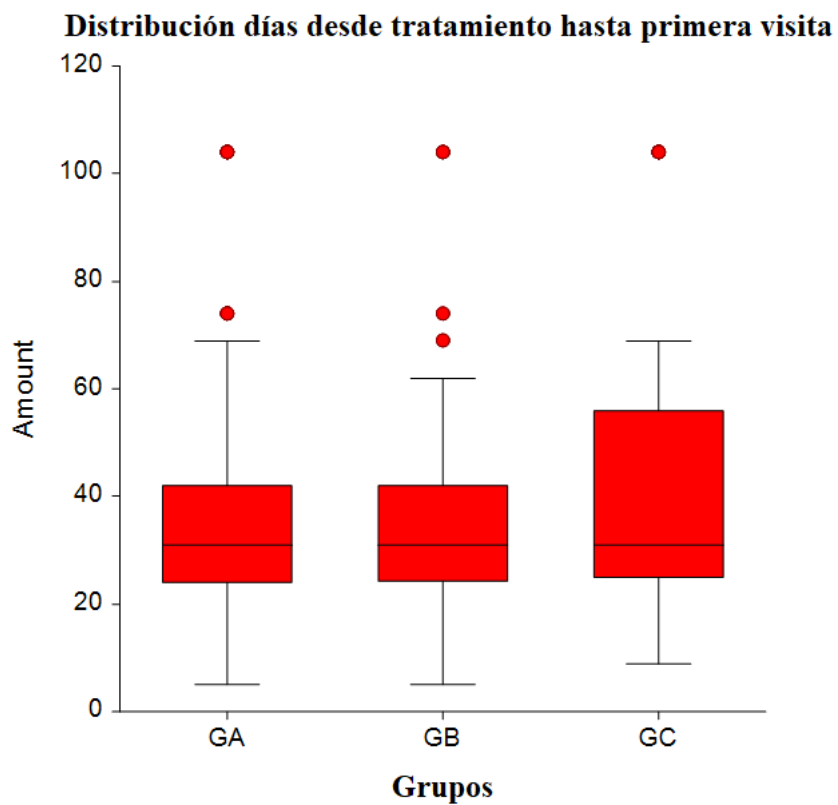


Figura 27. Distribución del días desde tratamiento hasta primera visita.

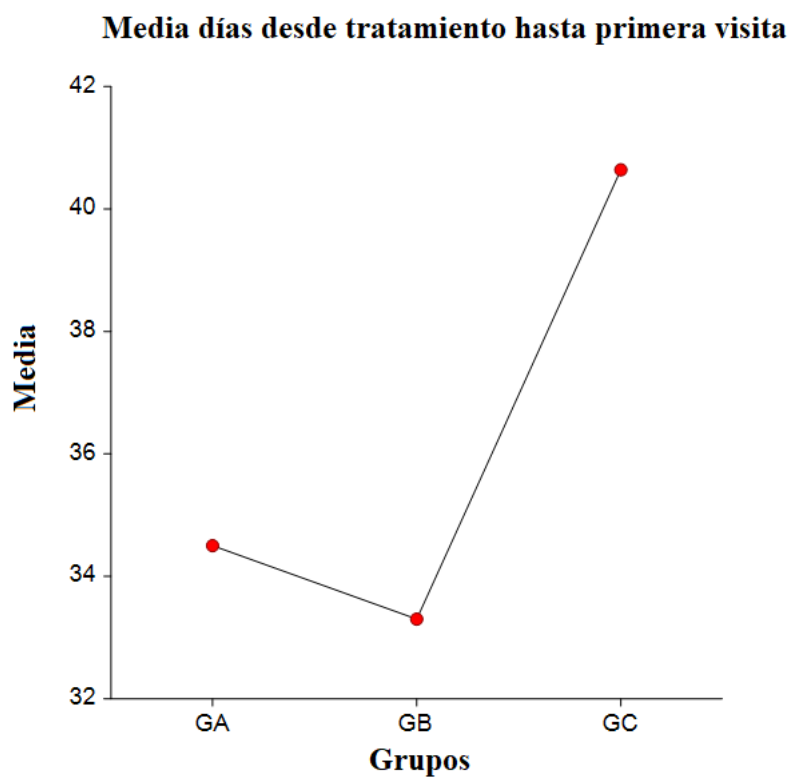


Figura 28. Media de días desde tratamiento hasta primera visita.

11. Tiempo de seguimiento en la muestra general y grupos GA,GB,GC.

La media en el tiempo de seguimiento fue 696, SD 373,01, mediana 766, rango 163-1760 (figura 29).

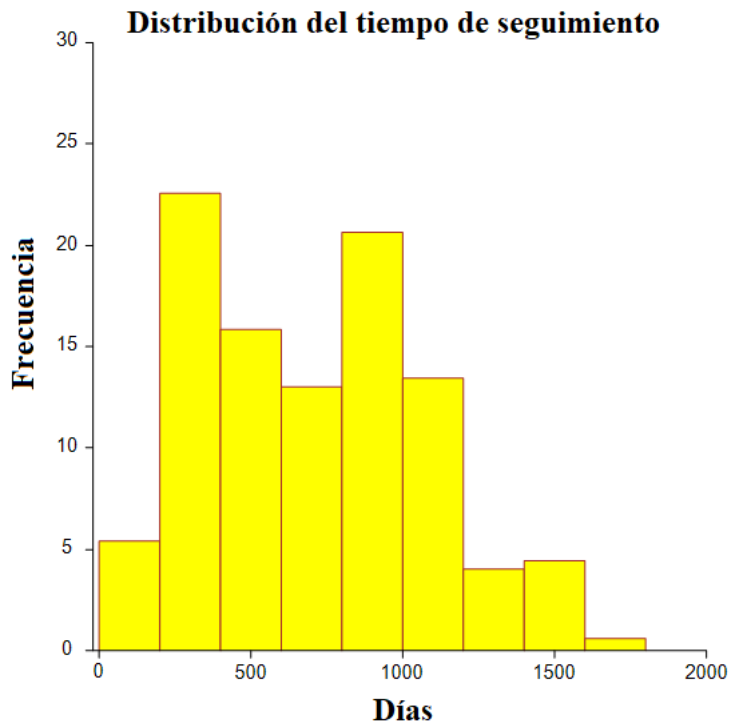


Figura 29. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general.

La tabla 11 y las figuras 30 y 31 muestran el tiempo de seguimiento en los grupos. La edad en el grupo GC fue inferior ($p=0,0001$).

Grupo	Tiempo de seguimiento media	Sd	Mediana	Rango
GA	982,94	231,36	949	578-1760
GB	350,17	121,73	380	163-717
GC	310	93,33	297	163-440

Tabla 11. Tiempo de seguimiento en GA, GB y GC.

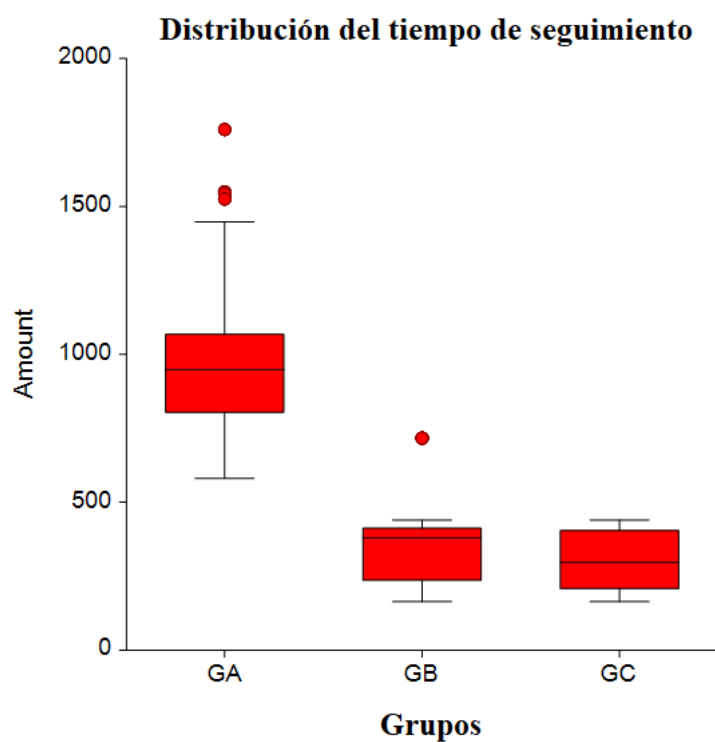


Figura 30. Distribución del tiempo de seguimiento.

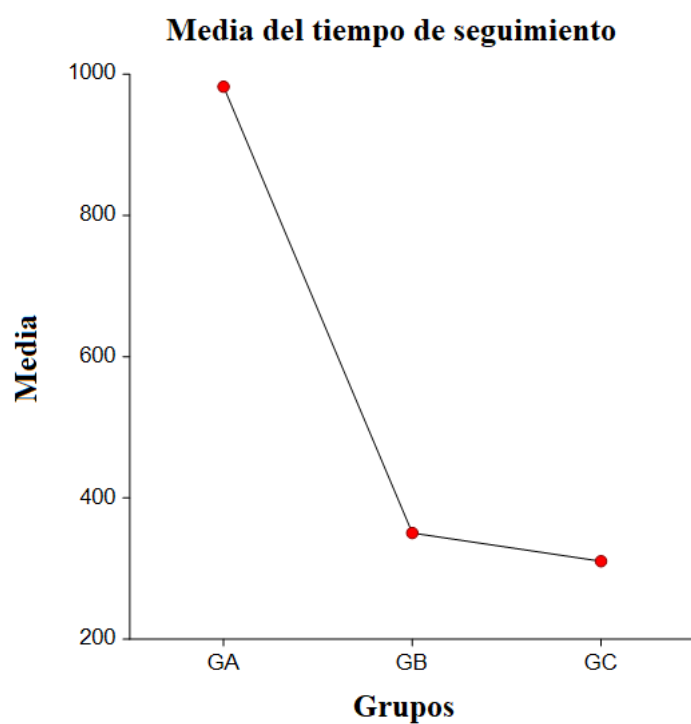


Figura 31. Media del tiempo de seguimiento.

12.-Estadio T en la muestra general.

La tabla 12.muestra la distribución del estadio T en los diferentes grupos de la muestra general.

Estadio T	GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
T1a	32	27	36	95
T1b	12	0	3	15
T1c	20	138	60	218
T2a	164	57	48	269
T2b	44	18	9	71
T2c	88	18	0	106
T3a	84	6	3	93
T3b	52	3	3	58
T3c	60	9	3	72
Total	556	276	165	997

Tabla 12. Distribución del estadio T en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 13.muestra la comparación del estadio T en los diferentes grupos de la muestra general.

Estadio T		Grupo			
		GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
T1a	Recuento	32	27	36	95
	% dentro de condición	33,68%	28,42%	37,89%	100,00%
	% dentro de Grupo	5,76%	9,78%	21,82%	9,53%
	Residuos corregidos: contribuciones	-2,882	0,137	5,114	
T1b	Recuento	12	0	3	15
	% dentro de condición	80,00%	0,00%	20,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	2,16%	0,00%	1,82%	1,50%
	Residuos corregidos: contribuciones	1,257	-2,038	0,328	
T1c	Recuento	20	138	60	218
	% dentro de condición	9,17%	63,30%	27,52%	100,00%
	% dentro de Grupo	3,60%	50,00%	36,36%	21,87%
	Residuos corregidos: contribuciones	-9,212	9,996	3,983	
Total	Recuento	556	276	165	997
	% dentro de condición	55,77%	27,68%	16,55%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%		100,00%
	Total	55,77%	27,68%	16,55%	100,00%

Tabla 13.Comparación del estadio T en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 14.muestra la comparación del estadio T en los diferentes grupos de la muestra general.

Estadio T		Grupo			
		GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
T2a	Recuento	164	57	48	269
	% dentro de condición	60,97%	21,19%	17,84%	100,00%
	% dentro de Grupo	29,50%	20,65%	29,09%	26,98%
	Residuos corregidos: contribuciones	1,142	-2,024	0,522	
T2b	Recuento	44	18	9	71
	% dentro de condición	61,97%	25,35%	12,68%	100,00%
	% dentro de Grupo	7,91%	6,52%	5,45%	7,12%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,700	-0,373	-0,802	
T2c	Recuento	88	18	0	106
	% dentro de condición	83,02%	16,98%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo	15,83%	6,52%	0,00%	10,63%
	Residuos corregidos: contribuciones	3,757	-2,094	-4,188	
Total	Recuento	556	276	165	997
	% dentro de condición	55,77%	27,68%	16,55%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%		100,00%
	Total	55,77%	27,68%	16,55%	100,00%

Tabla 14.Comparación del estadio T en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 15.muestra la comparación del estadio T en los diferentes grupos de la muestra general.

Estadio T		Grupo			
		GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
T3a	Recuento	84	6	3	93
	% dentro de condición	90,32%	6,45%	3,23%	100,00%
	% dentro de Grupo	15,11%	2,17%	1,82%	9,33%
	Residuos corregidos: contribuciones	4,462	-3,891	-3,158	
T3b	Recuento	52	3	3	58
	% dentro de condición	89,66%	5,17%	5,17%	100,00%
	% dentro de Grupo	9,35%	1,09%	1,82%	5,82%
	Residuos corregidos: contribuciones	3,456	-3,258	-2,130	
T3c	Recuento	60	9	3	72
	% dentro de condición	83,33%	12,50%	4,17%	100,00%
	% dentro de Grupo	10,79%	3,26%	1,82%	7,22%
	Residuos corregidos: contribuciones	3,132	-2,449	-2,583	
Total	Recuento	556	276	165	997
	% dentro de condición	55,77%	27,68%	16,55%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%		100,00%
	Total	55,77%	27,68%	16,55%	100,00%

Tabla 15.Comparación del estadio T en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 378,554

p-valor: 0,00001

Interpretación: existe relación entre el estadio T y los grupos.

1.-% de grupos:

Estadio T	Grupo con mayor porcentaje
T1a	GC
T1b	GA
T1c	GB
T2a	GA
T2b	GA
T2c	GA
T3a	GA
T3b	GA
T3c	GA

2.-% del estadio T:

La tabla 16 .muestra el porcentaje del estadio T en la muestra general.

Estadio T	GA	GB	GC
T1a	33,68	28,42	37,89
T1b	80,00	0,00	20,00
T1c	9,17	63,30	27,52
T2a	60,97	21,19	17,84
T2b	61,97	25,35	12,68
T2c	83,02	16,98	0,00
T3a	90,32	6,45	3,23
T3b	89,66	5,17	5,17
T3c	83,33	12,50	4,17

Tabla 16. Porcentaje de distribución del estadio T en la muestra general.

3.-Residuos corregidos: el grupo que más contribuye es GA

La figura 32. Muestra la distribución del estadio T en la muestra general.

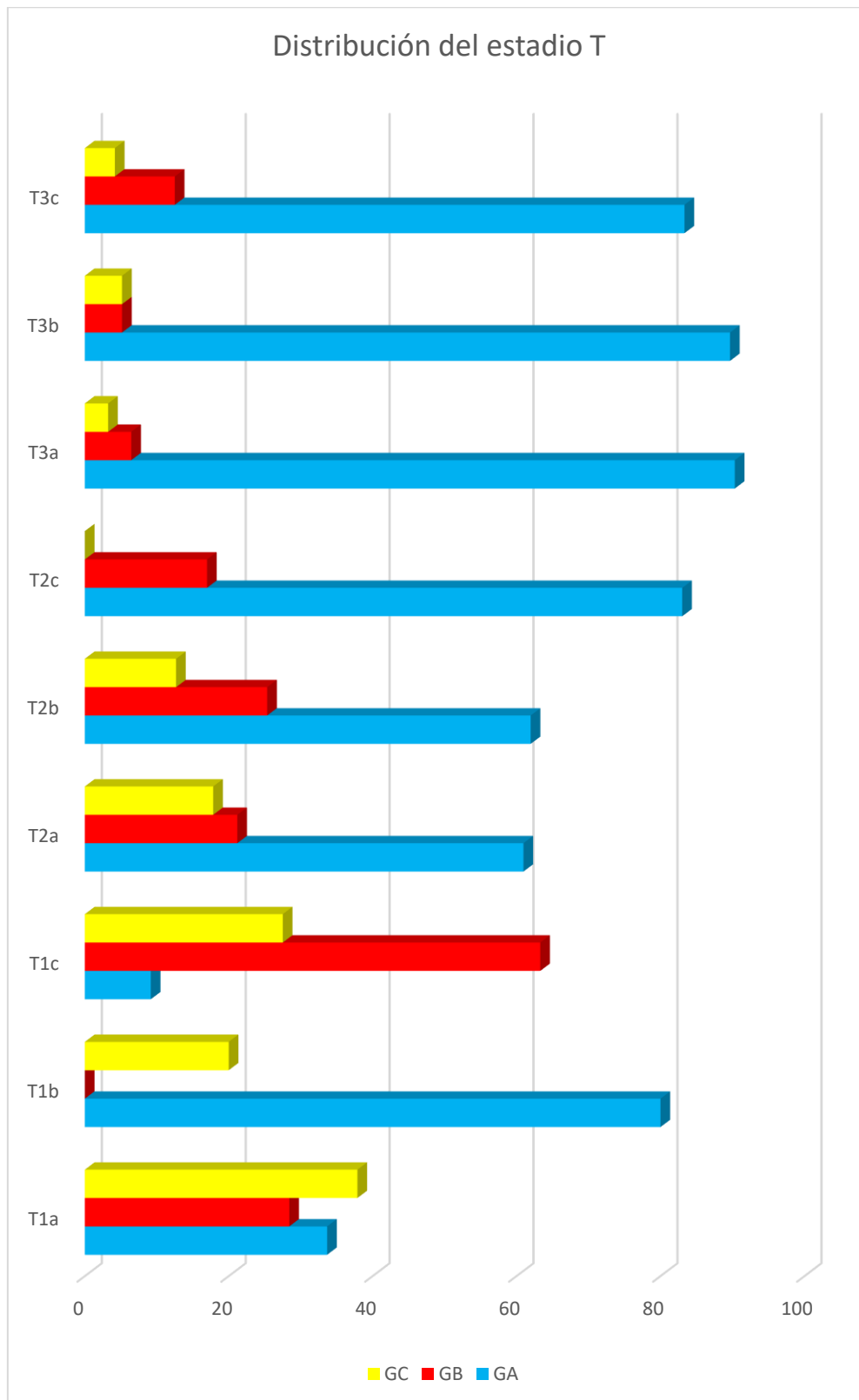


Figura 32. Distribución del estadio T en la muestra general.

13.ASA en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 17.muestra la distribución de ASA en los diferentes grupos de la muestra general.

ASA	GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
I	72	51	45	168
II	392	207	93	692
III	92	18	27	137
Total	556	276	165	997

Tabla 17. Distribución del ASA en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 18 .muestra la comparación del ASA en los diferentes grupos de la muestra general.

ASA		GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
I	Recuento	72	51	45	168
	% dentro de condición	42,86%	30,36%	26,79%	100,00%
	% dentro de Grupo	12,95%	18,48%	27,27%	16,85%
	Residuos corregidos: contribuciones	-2,241	0,659	3,261	
II	Recuento	392	207	93	692
	% dentro de condición	56,65%	29,91%	13,44%	100,00%
	% dentro de Grupo	70,50%	75,00%	56,36%	69,41%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,310	1,115	-2,011	
III	Recuento	92	18	27	137
	% dentro de condición	67,15%	13,14%	19,71%	100,00%
	% dentro de Grupo	16,55%	6,52%	16,36%	13,74%
	Residuos corregidos: contribuciones	1,785	-3,236	0,909	
Total	Recuento	556	276	165	997
	% dentro de condición	55,77%	27,68%	16,55%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Tabla 18.Comparación del ASA en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 35,955

p-valor: 0,0001

Interpretación: existe relación entre el ASA y los grupos.

1.-% de grupos:

ASA	Grupo con mayor porcentaje
I	GC
II	GB
III	GA

2.-% de la distribución del ASA:

La tabla 19.muestra el porcentaje de distribución del ASA en la muestra general.

ASA	GA	GB	GC
I	42,86	30,36	26,79
II	56,65	29,91	13,44
III	67,15	13,14	19,71

Tabla 19. Porcentaje de distribución del ASA en la muestra general.

3.-Residuos corregidos: el grupo que más contribuye es GC

La figura 33. Muestra la distribución del ASA en la muestra general.

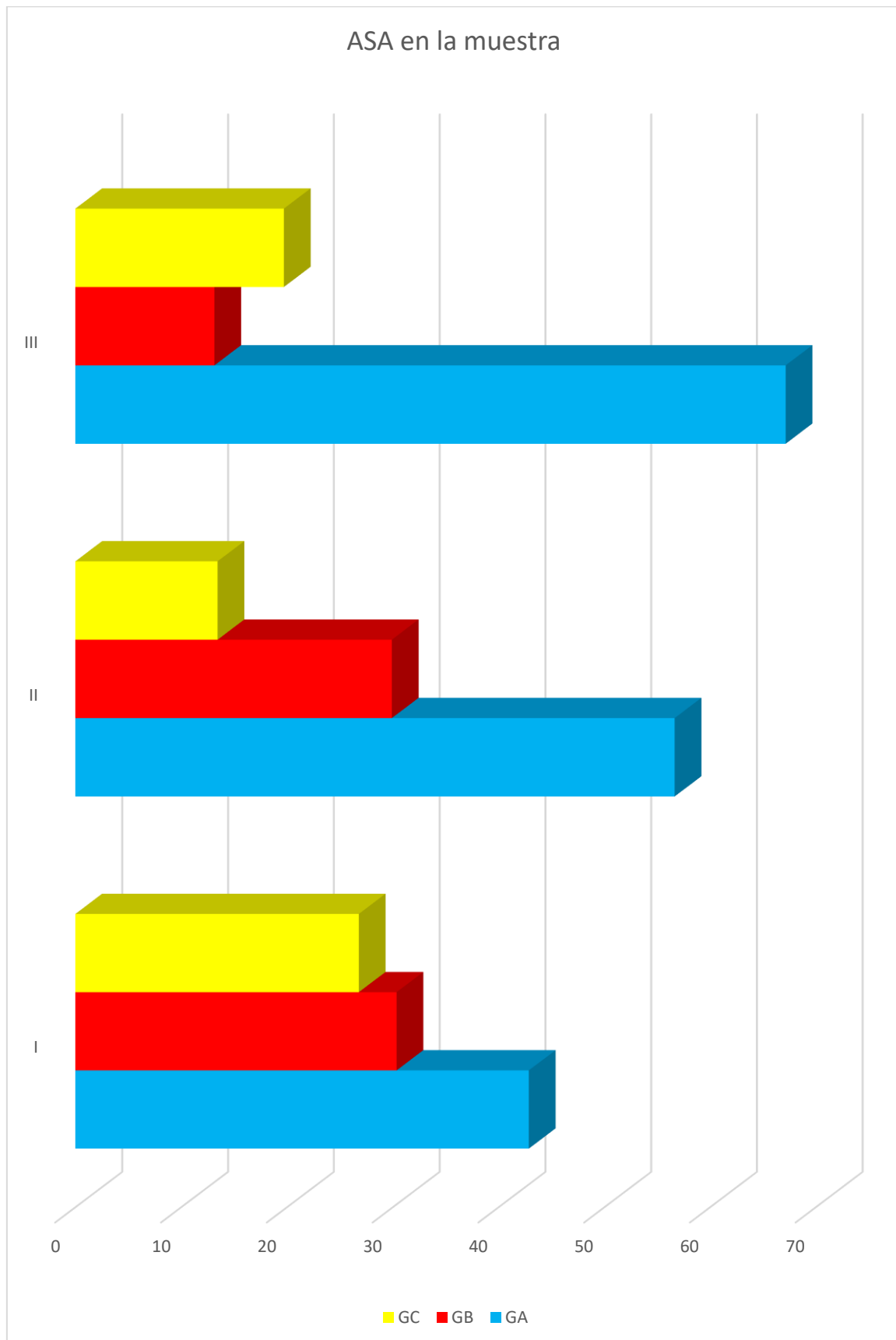


Figura 33. Distribución del ASA en la muestra general.

14. Nivel de educación en los diferentes grupos de la muestra general

La tabla 20 muestra la distribución de nivel de educación en los diferentes grupos de la muestra general.

Nivel de educación	GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
Primaria	272	123	60	455
Secundaria	150	93	75	318
Universitaria	134	60	30	224
Total	556	276	165	997

Tabla 20. Distribución del nivel de educación en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 21 muestra la comparación del nivel de educación en los diferentes grupos de la muestra general.

Nivel de educación		GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
Primaria	Recuento	272	123	60	455
	% dentro de condición	59,78%	27,03%	13,19%	100,00%
	% dentro de Grupo	48,92%	44,57%	36,36%	45,64%
	Residuos corregidos: contribuciones	1,146	-0,264	-1,763	
Secundaria	Recuento	150	93	75	318
	% dentro de condición	47,17%	29,25%	23,58%	100,00%
	% dentro de Grupo	26,98%	33,70%	45,45%	31,90%
	Residuos corregidos: contribuciones	-2,053	0,529	3,084	
Universitaria	Recuento	134	60	30	224
	% dentro de condición	59,82%	26,79%	13,39%	100,00%
	% dentro de Grupo	24,10%	21,74%	18,18%	22,47%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,813	-0,255	-1,161	
Total	Recuento	556	276	165	997
	% dentro de condición	55,77%	27,68%	16,55%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Tabla 21. Comparación del nivel de educación en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 20,572

p-valor: 0,0004

Interpretación: existe relación entre el nivel de educación y los grupos.

1.-% de grupos:

Nivel de educación	Grupo con mayor porcentaje
Primaria	GA
Secundaria	GC
Universitaria	GA

2.-% de la distribución del nivel de educación:

La tabla 22.muestra el porcentaje de distribución del nivel de educación en la muestra general.

Nivel de educación	GA	GB	GC
Primaria	59,78	27,03	13,19
Secundaria	47,17	29,25	23,58
Universitaria	59,82	26,79	13,39

Tabla 22. Porcentaje de distribución del nivel de educación en la muestra general.

3.-Residuos corregidos: el grupo que más contribuye es GC

La figura 34. Muestra la distribución del nivel de educación en la muestra general.

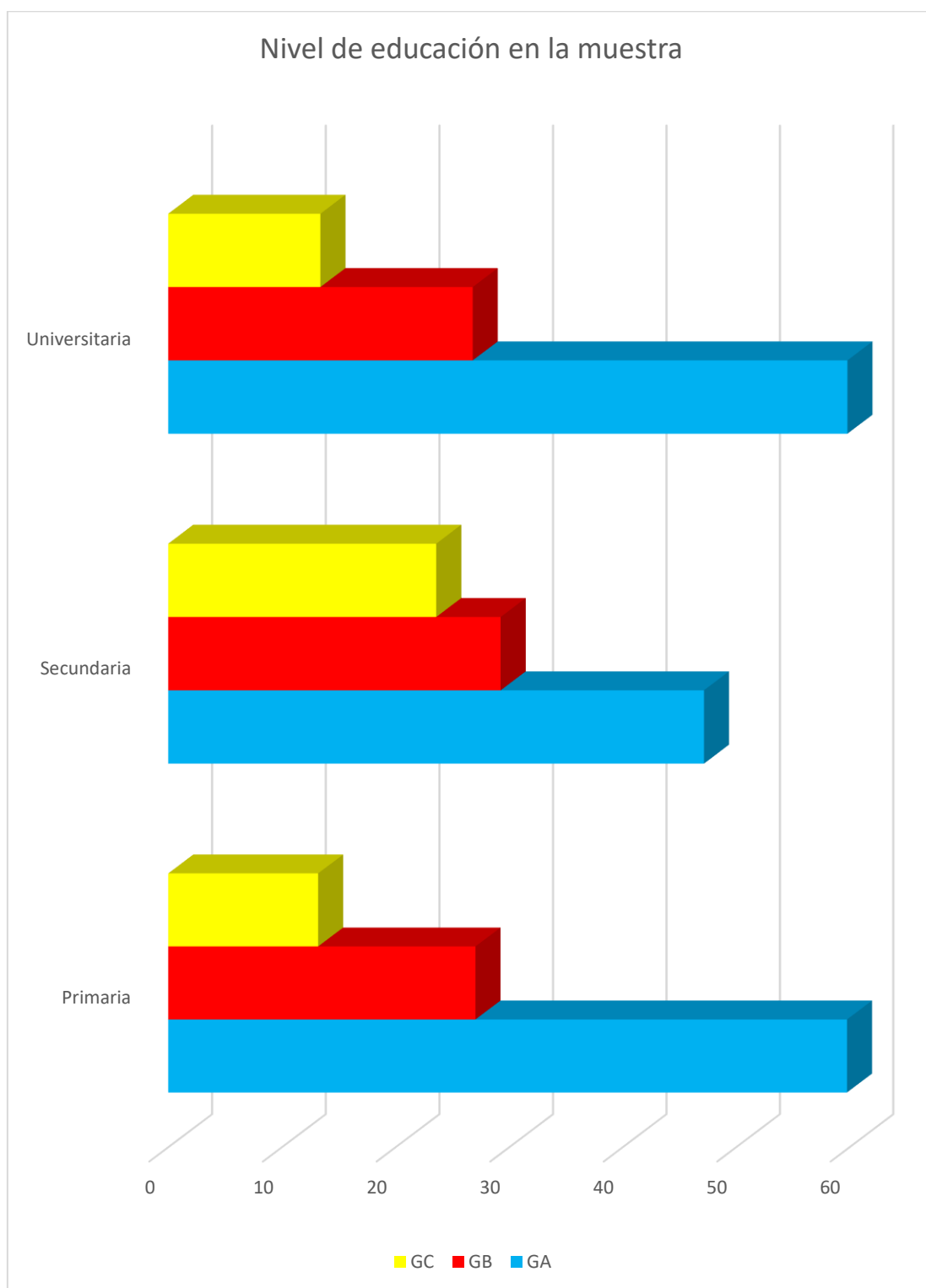


Figura 34. Distribución del nivel de educación en la muestra general.

15.Profesión en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 23 .muestra la distribución de profesión en los diferentes grupos de la muestra general.

Grupo de cotización	Categorías profesionales	GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
1	Ingenieros y Licenciados. Personal de alta dirección no incluido en el artículo 1.3.c) del Estatuto de los Trabajadores.	76	66	36	178
2	Ingenieros Técnicos, Peritos y Ayudantes Titulados.	6	0	0	6
3	Jefes Administrativos y de Taller.	6	0	0	6
4	Ayudantes no Titulados.	0	0	0	0
5	Oficiales Administrativos.	0	0	0	0
6	Subalternos.	12	0	0	12
7	Auxiliares Administrativos.	6	0	0	6
8	Oficiales de primera y segunda.	128	87	45	260
9	Oficiales de tercera y Especialistas.	114	81	48	243
10	Peones.	144	42	27	213
11	Trabajadores menores de dieciocho años, cualquiera que sea su categoría profesional.	0	0	0	0
12	Otros	64	0	8	72
Total		556	276	165	997

Tabla 23. Distribución de la profesión en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 24.muestra la comparación de profesión en los diferentes grupos de la muestra general.

Profesión			Grupo			
			GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
1	Ingenieros y Licenciados. Personal de alta dirección no incluido en el artículo 1.3.c) del Estatuto de los Trabajadores.	Recuento	76	66	36	178
		% dentro de condición	42,70%	37,08%	20,22%	100,00%
		% dentro de Grupo	14,45%	23,91%	21,95%	18,43%
		Residuos corregidos: contribuciones	-2,125	2,123	1,052	
8	Oficiales de primera y segunda.	Recuento	128	87	45	260
		% dentro de condición	49,23%	33,46%	17,31%	100,00%
		% dentro de Grupo	24,33%	31,52%	27,44%	26,92%
		Residuos corregidos: contribuciones	-1,141	1,475	0,129	
9	Oficiales de tercera y Especialistas.	Recuento	114	81	48	243
		% dentro de condición	46,91%	33,33%	19,75%	100,00%
		% dentro de Grupo	21,67%	29,35%	29,27%	25,16%
		Residuos corregidos: contribuciones	-1,592	1,389	1,050	
10	Peones.	Recuento	144	42	27	213
		% dentro de condición	67,61%	19,72%	12,68%	100,00%
		% dentro de Grupo	27,38%	15,22%	16,46%	22,05%

		Residuos corregidos: contribuciones	2,602	-2,417	-1,524	
12	Otros	Recuento	64	0	8	72
		% dentro de condición	88,89%	0,00%	11,11%	100,00%
		% dentro de Grupo	0,00%	4,88%	7,45%	12,17%
		Residuos corregidos: contribuciones	3,960	-4,536	-1,208	
Total		Recuento	526	276	164	966
		% dentro de condición	28,57%	16,98%	100,00%	54,45%
		% dentro de Grupo	100,00%	100,00%		100,00%

Tabla 24.Comparación de profesión en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 71,838

p-valor: 0,0001

Interpretación: existe relación entre la profesión y los grupos.

1.-% de grupos:

Profesión		Grupo con mayor porcentaje
Ingenieros y Licenciados. Personal de alta dirección no incluido en el artículo 1.3.c) del Estatuto de los Trabajadores.	1	GB
Oficiales de primera y segunda.	8	GB
Oficiales de tercera y Especialistas.	9	GB
Peones.	10	GA
Otros	12	GC

2.-% de la profesión:

La tabla 25.muestra el porcentaje de la profesión en la muestra general.

Categorías profesionales	GA	GB	GC
Ingenieros y Licenciados	42,70	37,08	20,22
Oficiales de primera y segunda	49,23	33,46	17,31
Oficiales de tercera y Especialistas	46,91	33,33	19,75
Peones.	67,61	19,72	12,68
Otros	88,89	0,00	11,11

Tabla 25. Porcentaje de distribución de la profesión en la muestra general.

3.-Residuos corregidos: el grupo que más contribuye es GA

La figura 35. Muestra la distribución de la profesión en la muestra general.

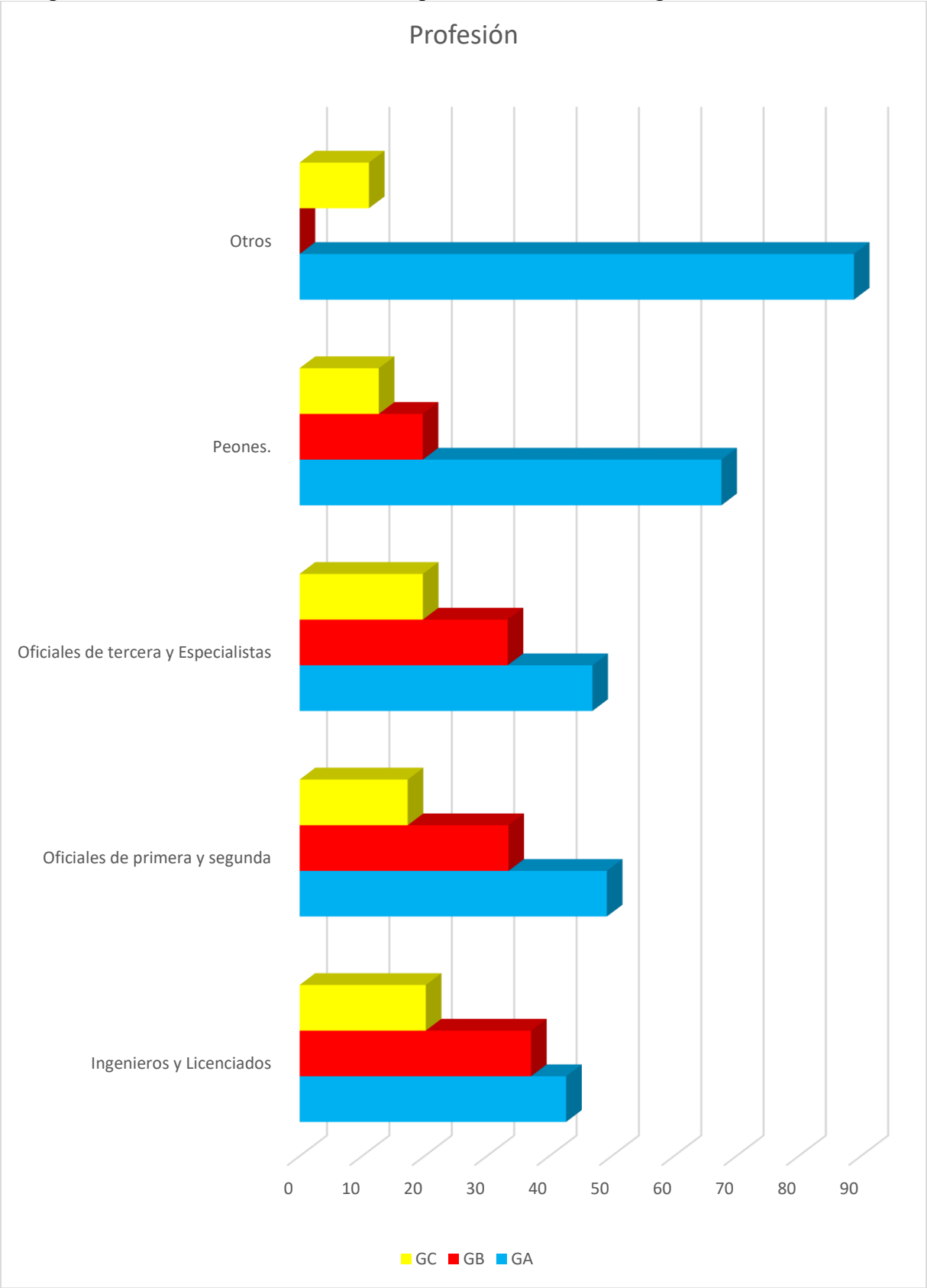


Figura 35. Distribución de la profesión en la muestra general.

16. Diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 26. muestra la distribución de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

Diagnósticos secundarios		GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
HTA	1	196	43	52	291
Diabetes	2	70	7	16	93
Dislipemia	3	46	18	24	88
Obesidad	4	10	3	6	19
HBP	5	40	19	39	98
Ansiedad	6	2	0	0	2
Depresión	7	12	0	12	24
Total	Total	376	90	149	615

Tabla 26. Distribución de los diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 27. muestra la comparación de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

Diagnósticos secundarios			GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
HTA	Recuento		196	43	52	291
	% dentro de condición	1	67,35%	14,78%	17,87%	100,00%
	% dentro de Grupo	2	52,13%	47,78%	34,90%	47,32%
	Residuos corregidos: contribuciones	3	1,356	0,064	-2,204	
Diabetes	Recuento		70	7	16	93
	% dentro de condición		75,27%	7,53%	17,20%	100,00%
	% dentro de Grupo		18,62%	7,78%	10,74%	15,12%
	Residuos corregidos: contribuciones		1,743	-1,792	-1,376	
Dislipemia	Recuento		46	18	24	88
	% dentro de condición		52,27%	20,45%	27,27%	100,00%
	% dentro de Grupo		12,23%	20,00%	16,11%	14,31%
	Residuos corregidos: contribuciones		-1,064	1,427	0,580	

Obesidad	Recuento		10	3	6	19
	% dentro de condición	4	52,63%	15,79%	31,58%	100,00%
	% dentro de Grupo	5	2,66%	3,33%	4,03%	3,09%
	Residuos corregidos: contribuciones	6	-0,474	0,132	0,651	
		7				
HBP	Recuento		40	19	39	98
	% dentro de condición		40,82%	19,39%	39,80%	100,00%
	% dentro de Grupo		10,64%	21,11%	26,17%	15,93%
	Residuos corregidos: contribuciones		-2,573	1,230	3,131	
Ansiedad	Recuento		2	0	0	2
	% dentro de condición		100,00%	0,00%	0,00%	100,00%
	% dentro de Grupo		0,53%	0,00%	0,00%	0,33%
	Residuos corregidos: contribuciones		0,703	-0,541	-0,696	
Depresión	Recuento		12	0	12	24
	% dentro de condición		50,00%	0,00%	50,00%	100,00%
	% dentro de Grupo		3,19%	0,00%	8,05%	3,90%
	Residuos corregidos: contribuciones		-0,698	-1,874	2,565	
Total	Recuento		376	90	149	615
	% dentro de condición	61,14%	14,63%	24,23%	100,00%	61,14%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%
	Total					

Tabla 27.Comparación de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 48,798

p-valor: 0,00001

Interpretación: existe relación entre los diagnósticos secundarios y los grupos.

1.-% de grupos:

Diagnósticos secundarios	Grupo con mayor porcentaje
HTA	GA
Diabetes	GA
Dislipemia	GB
Obesidad	GC
HBP	GC
Ansiedad	GA
Depresión	GC

2.-% de la distribución de diagnósticos secundarios:

La tabla 28.muestra el porcentaje de distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

Diagnósticos secundarios	GA	GB	GC
HTA	67,35	14,78	17,87
Diabetes	75,27	7,53	17,20
Dislipemia	52,27	20,45	27,27
Obesidad	52,63	15,79	31,58
HBP	40,82	19,39	39,80
Ansiedad	100,00	0,00	0,00
Depresión	50,00	0,00	50,00

Tabla 28. Porcentaje de distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

La figura 36. Muestra la distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

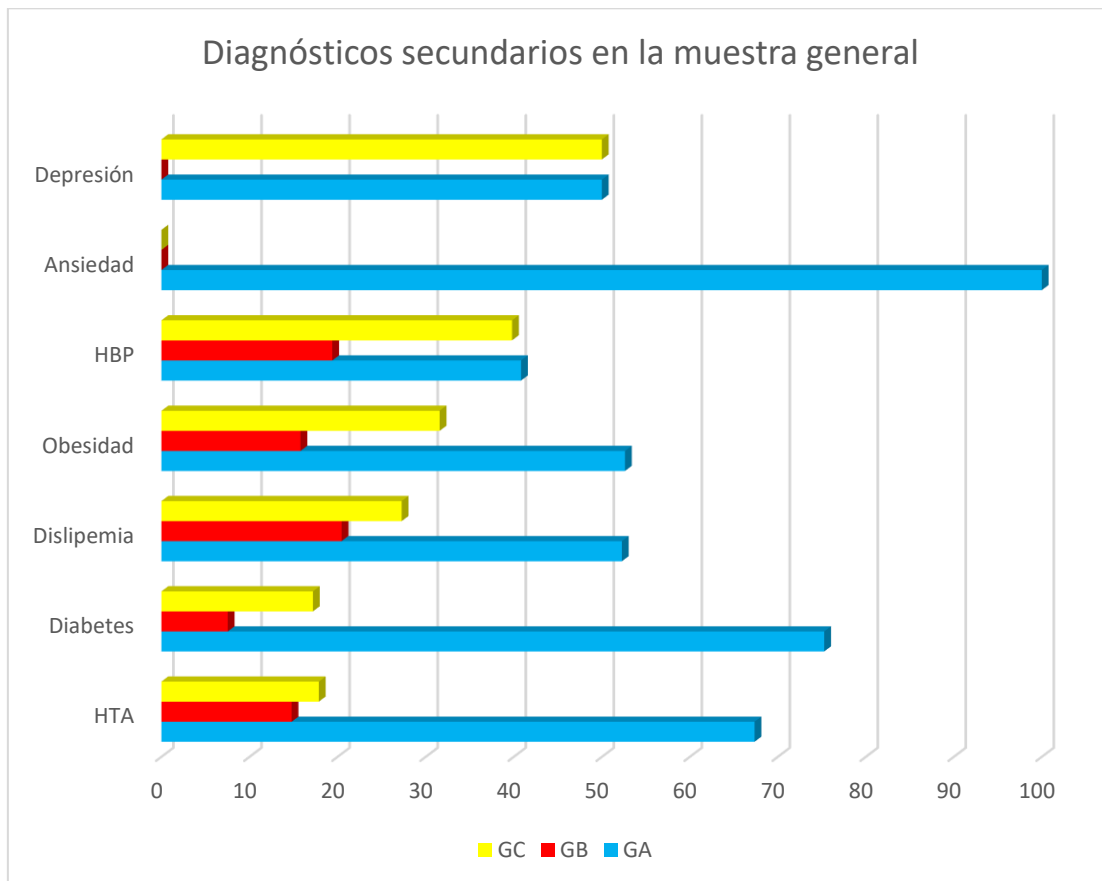


Figura 36. Distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

17. Antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 29. muestra la distribución de antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

Antecedentes quirúrgicos	GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
Abdominal	48	87	39	174
Pelviano	28	135	53	216
Total	76	222	92	390

Tabla 29. Distribución de la Antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 30. muestra la comparación de Antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

Antecedentes quirúrgicos		GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
Abdominal	Recuento	48	87	39	174
	dentro de condición	27,59%	50,00%	22,41%	100,00%
	dentro de Grupo	63,16%	39,19%	42,39%	44,62%
	Residuos corregidos: contribuciones	2,420	-1,210	-0,319	
Pelviano	Recuento	28	135	53	216
	dentro de condición	12,96%	62,50%	24,54%	100,00%
	dentro de Grupo	36,84%	60,81%	57,61%	55,38%
	Residuos corregidos: contribuciones	-2,172	1,086	0,287	
Total	Recuento	76	222	92	390
	dentro de condición	19,49%	56,92%	23,59%	100,00%
	dentro de Grupo	100,00	100,00	100,00	100,00
	Total				

Tabla 30.Comparación de Antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 13,404

p-valor: 0,0012

Interpretación: existe relación entre los antecedentes quirúrgicos y los grupos.

1.- de grupos:

Antecedentes quirúrgicos	Grupo con mayor porcentaje
Abdominal	GA
Pelviano	GB

2.- de la distribución de antecedentes quirúrgicos:

La tabla 31.muestra el porcentaje de distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

Antecedentes quirúrgicos	GA	GB	GC
Abdominal	27,59	50,00	22,41
Pelviano	12,96	62,50	24,54

Tabla 31. Porcentaje de distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

3.-Residuos corregidos: el grupo que más contribuye es GA.

La figura 37. Muestra la distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

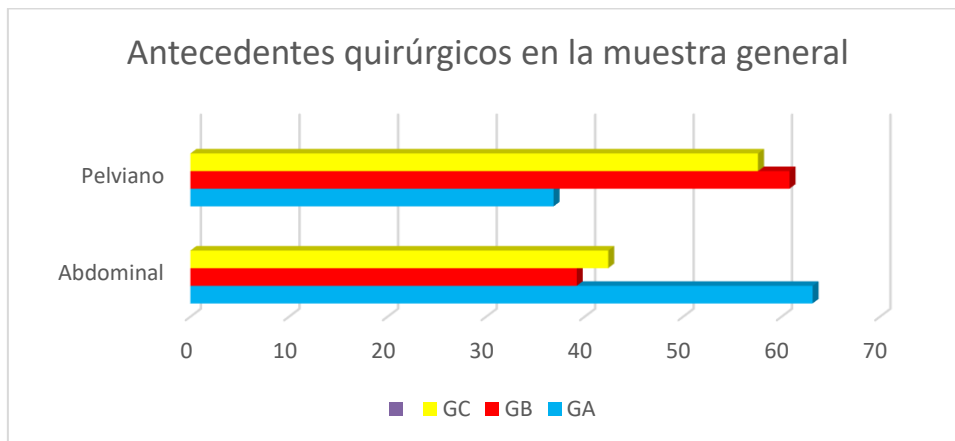


Figura 37. Distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

18.Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 32 .muestra la distribución de tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

Tratamientos concomitantes	GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
Metformina	22	21	15	58
Analgésico 1	2	66	54	122
Analgésico 2	2	51	66	119
Analgésico 3	0	28	18	46
ARA 2	11	20	13	44
Diurético	4	2	0	6
IECA	32	21	6	59
Tamsulosina	40	18	39	97
Omeprazol	28	3	12	43
Benzodiacepina	2	0	0	2
AAS	26	6	12	44
Estatinas	56	18	24	98
Total	225	254	259	738

Tabla 32. Distribución de la Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 33.muestra la comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

Tratamientos concomitantes		GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
Metformina	Recuento	22	21	15	58
	dentro de condición	37,93%	36,21%	25,86%	100,00%
	dentro de Grupo	9,78%	8,27%	5,79%	7,86%
	Residuos corregidos: contribuciones	1,027	0,232	-1,187	
Analgésico 1	Recuento	2	66	54	122
	dentro de condición	1,64%	54,10%	44,26%	100,00%
	dentro de Grupo	0,89%	25,98%	20,85%	16,53%
	Residuos corregidos: contribuciones	-5,771	3,705	1,709	
Analgésico 2	Recuento	2	51	66	119
	dentro de condición	1,68%	42,86%	55,46%	100,00%

	dentro de Grupo	0,89%	20,08%	25,48%	16,12%
	Residuos corregidos: contribuciones	-5,691	1,569	3,750	
Analgésico 3	Recuento	0	28	18	46
	dentro de condición	0,00%	60,87%	39,13%	100,00%
	dentro de Grupo	0,00%	11,02%	6,95%	6,23%
	Residuos corregidos: contribuciones	-3,745	3,058	0,462	
ARA 2	Recuento	11	20	13	44
	dentro de condición	25,00%	45,45%	29,55%	100,00%
	dentro de Grupo	4,89%	7,87%	5,02%	5,96%
	Residuos corregidos: contribuciones	-0,659	1,248	-0,621	
Diurético	Recuento	4	2	0	6
	dentro de condición	66,67%	33,33%	0,00%	100,00%
	dentro de Grupo	1,78%	0,79%	0,00%	0,81%
	Residuos corregidos: contribuciones	1,605	-0,045	-1,451	
IECA	Recuento	32	21	6	59
	dentro de condición	54,24%	35,59%	10,17%	100,00%
	dentro de Grupo	14,22%	8,27%	2,32%	7,99%
	Residuos corregidos: contribuciones	3,304	0,154	-3,232	
Tamsulosina	Recuento	40	18	39	97
	dentro de condición	41,24%	18,56%	40,21%	100,00%
	dentro de Grupo	17,78%	7,09%	15,06%	13,14%

	Residuos corregidos: contribuciones	1,917	-2,663	0,850	
Omeprazol	Recuento	28	3	12	43
	dentro de condición	65,12%	6,98%	27,91%	100,00%
	dentro de Grupo	12,44%	1,18%	4,63%	5,83%
	Residuos corregidos: contribuciones	4,112	-3,067	-0,796	
Benzodiacepina	Recuento	2	0	0	2
	dentro de condición	100,00%	0,00%	0,00%	100,00%
	dentro de Grupo	0,89%	0,00%	0,00%	0,27%
	Residuos corregidos: contribuciones	1,780	-0,830	-0,838	
AAS	Recuento	26	6	12	44
	dentro de condición	59,09%	13,64%	27,27%	100,00%
	dentro de Grupo	11,56%	2,36%	4,63%	5,96%
	Residuos corregidos: contribuciones	3,436	-2,350	-0,876	
Estatinas	Recuento	56	18	24	98
	dentro de condición	57,14%	18,37%	24,49%	100,00%
	dentro de Grupo	24,89%	7,09%	9,27%	13,28%
	Residuos corregidos: contribuciones	4,779	-2,708	-1,772	
Total	Recuento	225	254	259	738
	dentro de condición	34,42%	35,09%	100,00%	30,49%
	dentro de Grupo	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabla 33.Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 247,836

p-valor: 0,00001

Interpretación: existe relación entre los tratamientos concomitantes y los grupos.

1.- de grupos:

Tratamientos concomitantes	Grupo con mayor porcentaje
Metformina	GA
Analgésico 1	GB
Analgésico 2	GC
Analgésico 3	GB
ARA 2	GB
Diurético	GA
IECA	GA
Tamsulosina	GA
Omeprazol	GA
Benzodiacepina	GA
AAS	GA
Estatinas	GA

2.- de la distribución de tratamientos concomitantes:

La tabla 34.muestra el porcentaje de distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

Tratamientos concomitantes	GA	GB	GC
Metformina	37,93	36,21	25,86
Analgésico 1	1,64	54,10	44,26
Analgésico 2	1,68	42,86	55,46
Analgésico 3	0,00	60,87	39,13
ARA 2	25,00	45,45	29,55
Diurético	66,67	33,33	0,00
IECA	54,24	35,59	10,17
Tamsulosina	41,24	18,56	40,21
Omeprazol	65,12	6,98	27,91
Benzodiacepina	100,00	0,00	0,00
AAS	59,09	13,64	27,27
Estatinas	57,14	18,37	24,49

Tabla 34. Porcentaje de distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

La figura 38. Muestra la distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

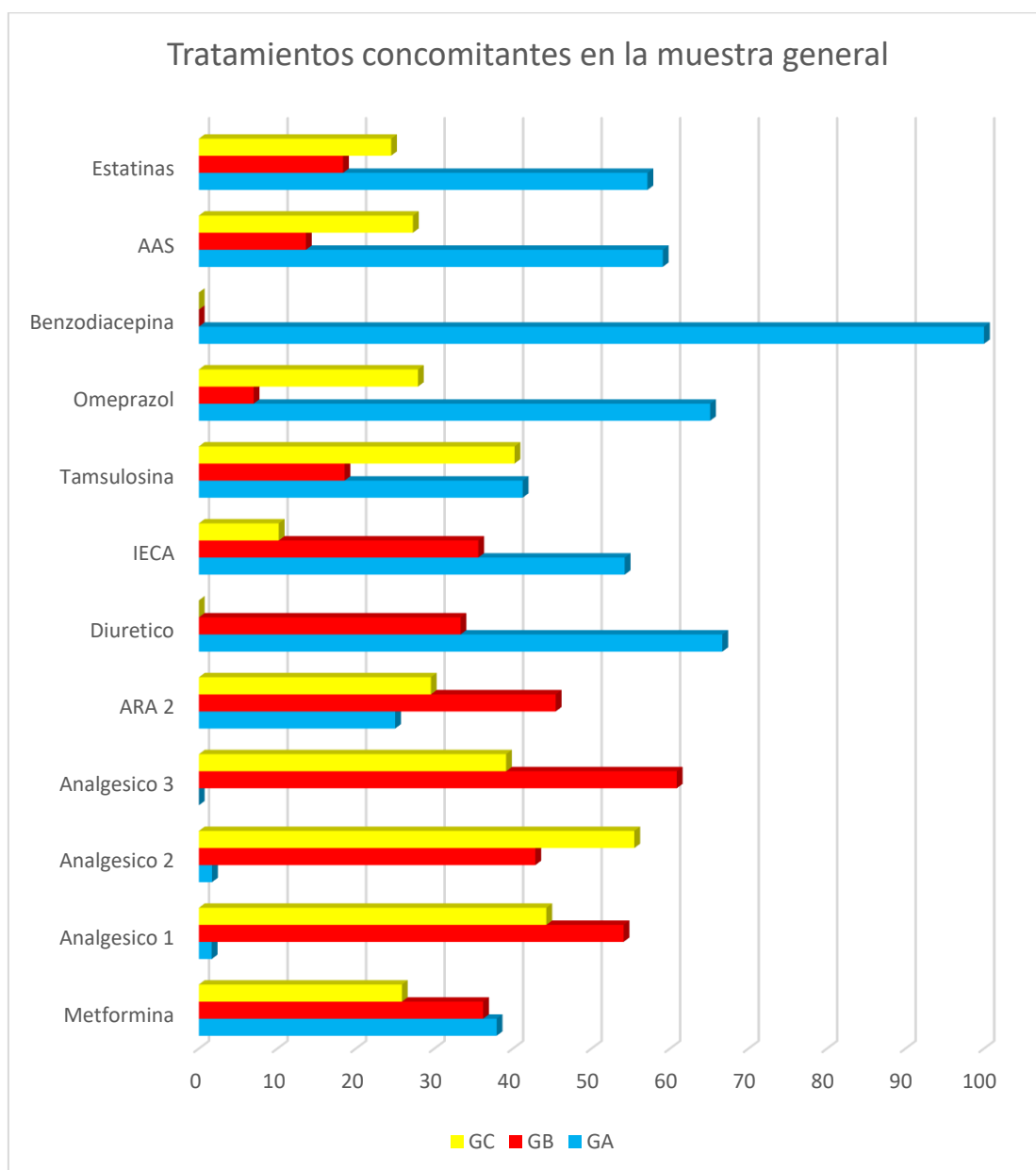


Figura 38. Distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

19.Hábito tabáquico en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 35.muestra la distribución del hábito tabáquico en los diferentes grupos de la muestra general.

Hábito tabáquico	GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
Fumador	120	111	12	243
Exfumador y/o nunca fumador	30	15	15	60
Total	150	126	27	303

Tabla 35. Distribución del hábito tabáquico en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 36.muestra la comparación del hábito tabáquico en los diferentes grupos de la muestra general.

Hábito tabáquico					
Fumador	Recuento	GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
	dentro de condición	120	111	12	243
	dentro de Grupo	49,38%	45,68%	4,94%	
	Residuos corregidos: contribuciones	80,00%	88,10%	44,44%	80,20%
		-0,027	0,990	-2,075	
Exfumador y/o nunca fumador	Recuento	30	15	15	60
	dentro de condición	50,00%	25,00%	25,00%	
	dentro de Grupo	20,00%	11,90%	55,56%	19,80%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,055	-1,992	4,175	
Total	Recuento	150	126	27	303
	dentro de condición	49,50%	41,58%	8,91%	100,00%
	dentro de Grupo	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabla 36.Comparación de Hábito tabáquico en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 26,685

p-valor: 0,00001

Interpretación: existe relación entre el hábito tabáquico y los grupos.

1.- de grupos:

Hábito tabáquico	Grupo con mayor porcentaje
Fumador	GB
Exfumador	GC

2.- de la distribución del hábito tabáquico:

La tabla 37.muestra el porcentaje de distribución de hábito tabáquico en la muestra general.

Antecedentes quirúrgicos	GA	GB	GC
Fumador	49,38	45,68	4,94
Exfumador y/o nunca fumador	50,00	25,00	25,00

Tabla 37. Porcentaje de distribución de hábito tabáquico en la muestra general.

La figura 39. Muestra la distribución de hábito tabáquico en la muestra general.

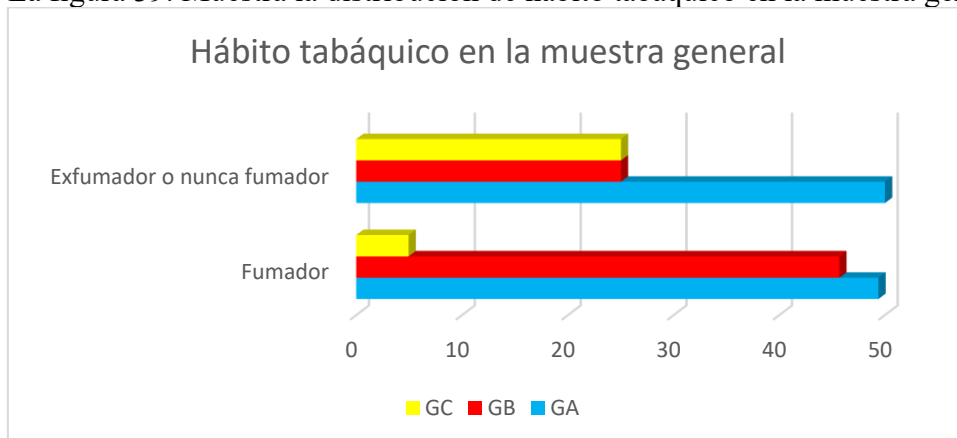


Figura 39. Distribución de hábito tabáquico en la muestra general.

20. Pruebas de imágenes en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 38.muestra la distribución del pruebas de imágenes en los diferentes grupos de la muestra general.

Pruebas de imágenes	GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
Ecografía	242	42	33	317
TAC	214	111	36	361
RMN	76	30	24	130
GGO	24	93	72	189

Tabla 38. Distribución del pruebas de imágenes en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 39.muestra la comparación del pruebas de imágenes en los diferentes grupos de la muestra general.

Pruebas de imágenes		GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
Ecografía	Recuento	242	42	33	317
	dentro de condición	76,34%	13,25%	10,41%	100,00%
	dentro de Grupo	43,53%	15,22%	20,00%	31,80%
	Residuos corregidos: contribuciones	4,905	-4,884	-2,687	
TAC	Recuento	214	111	36	361
	dentro de condición	59,28%	30,75%	9,97%	100,00%
	dentro de Grupo	38,49%	40,22%	21,82%	36,21%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,894	1,107	-3,072	
RMN	Recuento	76	30	24	130
	dentro de condición	58,46%	23,08%	18,46%	100,00%
	dentro de Grupo	13,67%	10,87%	14,55%	13,04%
	Residuos corregidos: contribuciones	0,411	-0,998	0,536	
GGO	Recuento	24	93	72	189
	dentro de condición	12,70%	49,21%	38,10%	100,00%
	dentro de Grupo	4,32%	33,70%	43,64%	18,96%
	Residuos corregidos: contribuciones	-7,929	5,624	7,281	
	Recuento	556	276	165	997
	dentro de condición	55,77%	27,68%	16,55%	100,00%
	dentro de Grupo	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabla 39.Comparación de Pruebas de imágenes en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 215,556

p-valor: 0,00001

Interpretación: existe relación entre los pruebas de imágenes y los grupos.

1.- de grupos:

Pruebas de imágenes	Grupo con mayor porcentaje
Eco	GA
TAC	GB
RMN	GC
GGO	GC

2.- de la distribución de las pruebas de imágenes:

La tabla 40.muestra el porcentaje de distribución de pruebas de imágenes en la muestra general.

Pruebas de imágenes	GA	GB	GC
Eco	76,34	13,25	10,41
TAC	59,28	30,75	9,97
RMN	58,46	23,08	18,46
GGO	12,70	49,21	38,10

Tabla 40. Porcentaje de distribución de pruebas de imágenes en la muestra general.

La figura 40. Muestra la distribución de pruebas de imágenes en la muestra general.

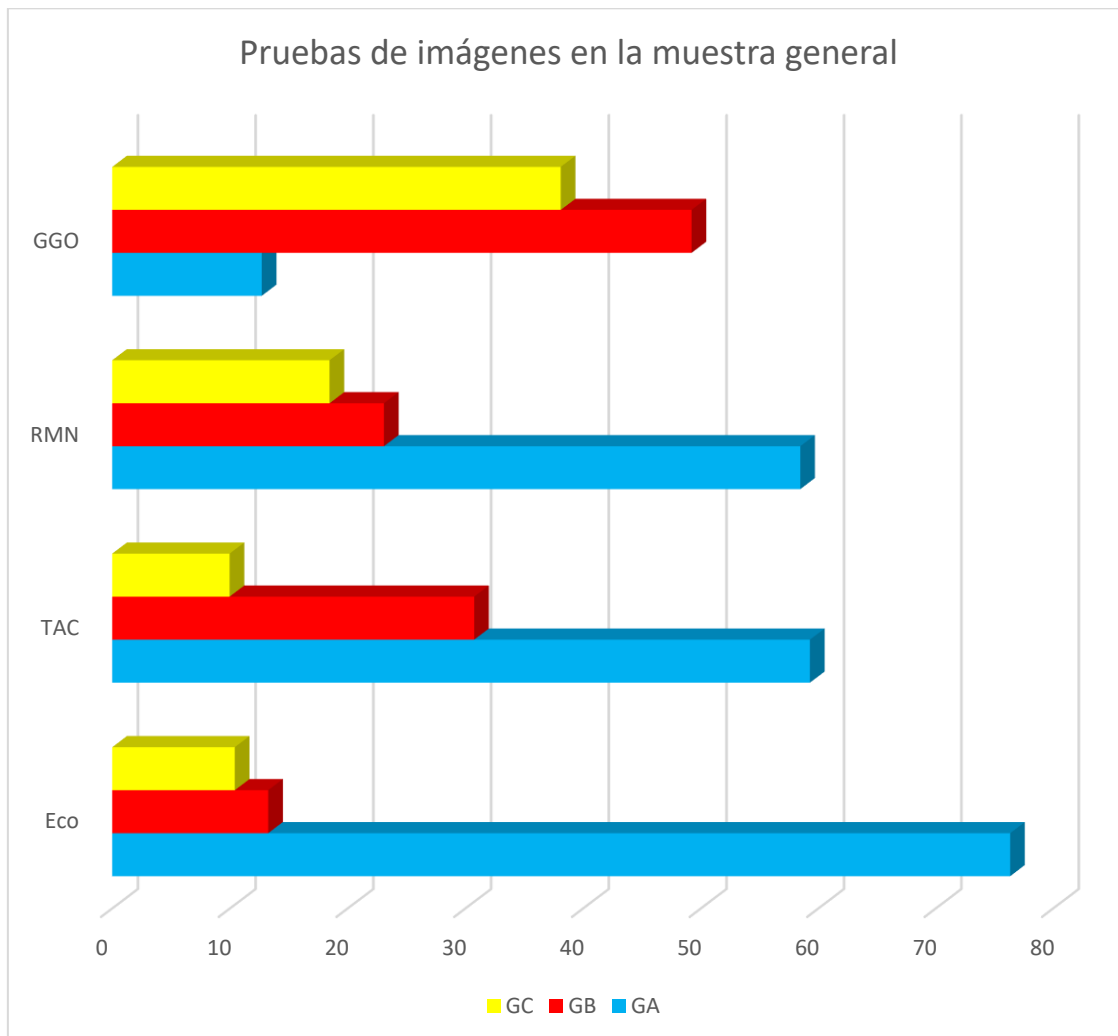


Figura 40. Distribución de pruebas de imágenes en la muestra general.

21. Nivel del hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 41 muestra la distribución de nivel del hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

Nivel del hospital	GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
Nivel 1	60	35	25	120
Nivel 3	54	113	47	214
Nivel 4	442	128	93	663
Total	556	276	165	997

Tabla 41. Distribución del nivel del hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 42.muestra la comparación del nivel del hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

Nivel del hospital		GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
Nivel 1	Recuento	60	35	25	120
	% dentro de condición	50,00%	29,17%	20,83%	100,00%
	% dentro de Grupo	10,79%	12,68%	15,15%	12,04%
	Residuos corregidos: contribuciones	-0,846	0,309	1,153	
Nivel 3	Recuento	54	113	47	214
	% dentro de condición	25,23%	52,80%	21,96%	100,00%
	% dentro de Grupo	9,71%	40,94%	28,48%	21,46%
	Residuos corregidos: contribuciones	-5,981	6,984	1,946	
Nivel 4	Recuento	442	128	93	663
	% dentro de condición	66,67%	19,31%	14,03%	100,00%
	% dentro de Grupo	79,50%	46,38%	56,36%	66,50%
	Residuos corregidos: contribuciones	3,758	-4,100	-1,597	
Total	Recuento	556	276	165	997
	% dentro de condición	55,77%	27,68%	16,55%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Tabla 42.Comparación del nivel del hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 123,967

p-valor: 0,0001

Interpretación: existe relación entre el nivel del hospital y los grupos.

1.-% de grupos:

Nivel del hospital	Grupo con mayor porcentaje
Nivel 1	GC
Nivel 3	GB
Nivel 4	GA

2.-% de la distribución del nivel del hospital:

La tabla 43 .muestra el porcentaje de distribución del nivel del hospital en la muestra general.

Nivel del hospital	GA	GB	GC
Nivel 1	50,00	29,17	20,83
Nivel 3	25,23	52,80	21,96
Nivel 4	66,67	19,31	14,03

Tabla 43. Porcentaje de distribución del nivel del hospital en la muestra general.

La figura 41. Muestra la distribución del nivel del hospital en la muestra general.

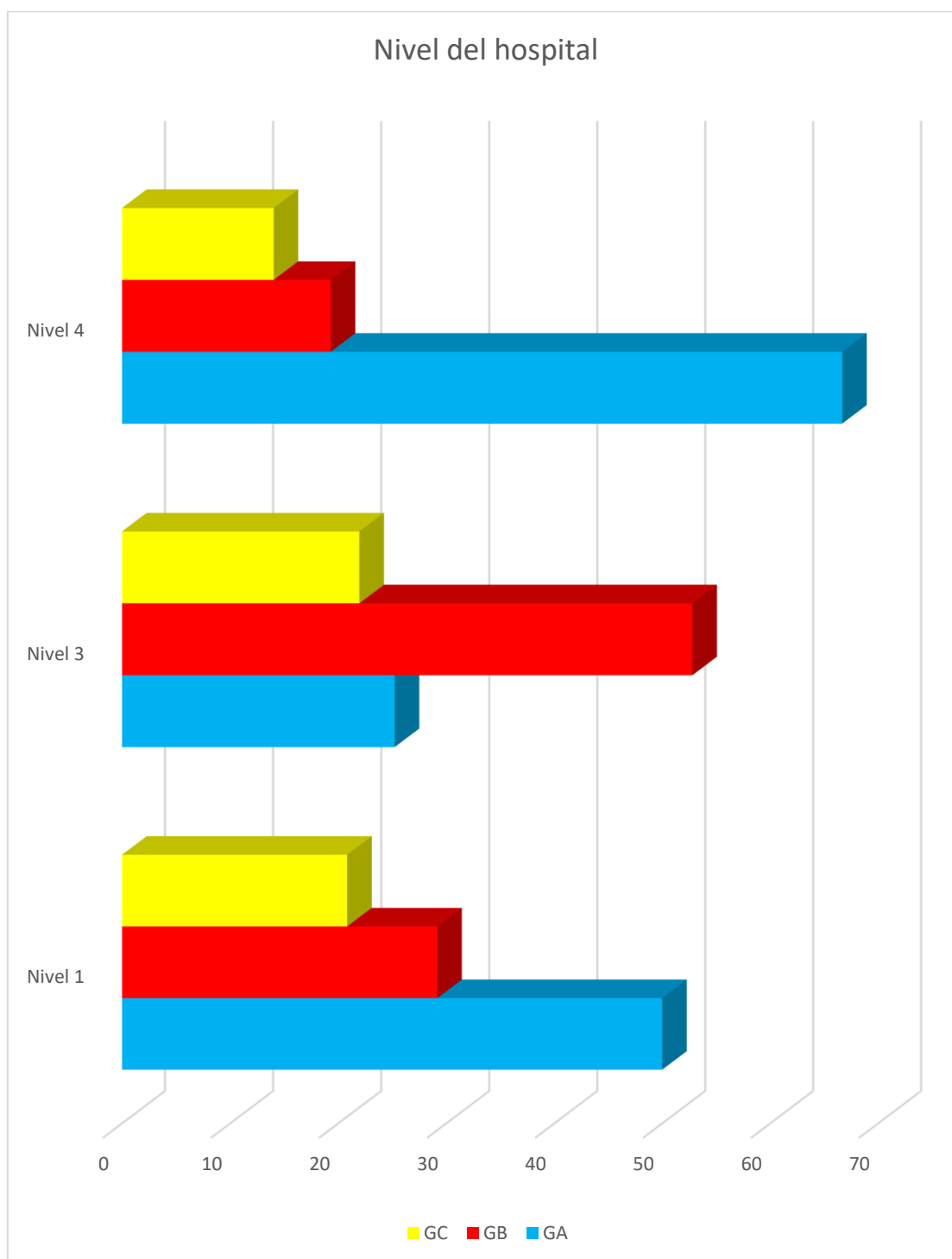


Figura 41. Distribución del nivel del hospital en la muestra general.

22.Tipo de hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 44 .muestra la distribución de tipo de hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

Tipo de hospital	GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
Público	495	213	130	838
Privado	61	63	35	159
Total	556	276	165	997

Tabla 44. Distribución del tipo de hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

La tabla 45 .muestra la comparación del tipo de hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

Tipo de hospital		GA, n=556	GB, n=276	GC, n=165	Total
Público	Recuento	495	213	130	838
	% dentro de condición	59,07%	25,42%	15,51%	100,00%
	% dentro de Grupo	89,03%	77,17%	78,79%	84,05%
	Residuos corregidos: contribuciones	1,280	-1,246	-0,738	
Privado	Recuento	61	63	35	159
	% dentro de condición	38,36%	39,62%	22,01%	100,00%
	% dentro de Grupo	10,97%	22,83%	21,21%	15,95%
	Residuos corregidos: contribuciones	-2,938	2,861	1,693	
Total	Recuento	556	276	165	997
	% dentro de condición	55,77%	27,68%	16,55%	100,00%
	% dentro de Grupo	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Tabla 45 .Comparación del tipo de hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

Chi cuadrado: 23,425

p-valor: 0,00001

Interpretación: existe relación entre el tipo de hospital y los grupos.

1.-% de grupos:

Tipo de hospital	Grupo con mayor porcentaje
Público	GA
Privado	GB

2.-% de la distribución del tipo de hospital:

La tabla 46 muestra el porcentaje de distribución del tipo de hospital en la muestra general.

Tipo de hospital	GA	GB	GC
Público	59,07	25,42	15,51
Privado	38,36	39,62	22,01

Tabla 46. Porcentaje de distribución del tipo de hospital en la muestra general.

La figura 42. Muestra la distribución del tipo de hospital en la muestra general.

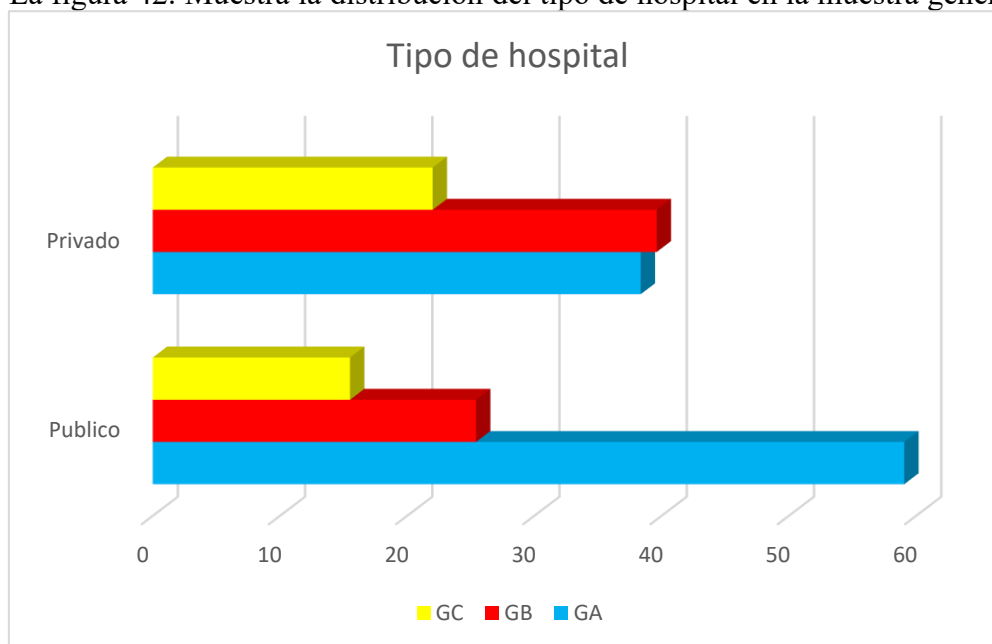


Figura 42 . Distribución del tipo de hospital en la muestra general.

23. Análisis multivariante.

A continuación, se realizan distintos análisis multivariantes para reducir la dimensionalidad, clasificar y estudiar las diferencias entre grupos.

1.-Análisis de componentes principales: Para las variables continuas: edad, IMC, tiempo entre el diagnóstico y tratamiento, tiempo de seguimiento, PSA de inicio, PSA de seguimiento, edad del cirujano, PSA índice, Volumen prostático, Gleason, TNM codificado, porcentaje de cilindros, pruebas complementarias.

Valores y vectores propios: se ve que el componente 1 tiene un valor propio mayor que 1, y absorbe el 31 % de la información de las variables, observad luego que el componente 2 y 3 también tienen valor propio mayor que 1 y que con el componente 3 se absorbe 52% de la información, se toma una solución tridimensional donde se absorbe más del 50% de la variabilidad de las variables.

Porcentaje de varianza explicada: con un componente 31% con dos componentes 43,20 % y con tres componentes 52,22%

Varianza total explicada						
Componente	Autovalores iniciales			Sumas de cargas al cuadrado de la extracción		
	Total	% de varianza	% acumulado	Total	% de varianza	% acumulado
1	3,727	31,057	31,057	3,727	31,057	31,057
2	1,457	12,144	43,201	1,457	12,144	43,201
3	1,083	9,026	52,227	1,083	9,026	52,227
Método de extracción: análisis de componentes principales.						

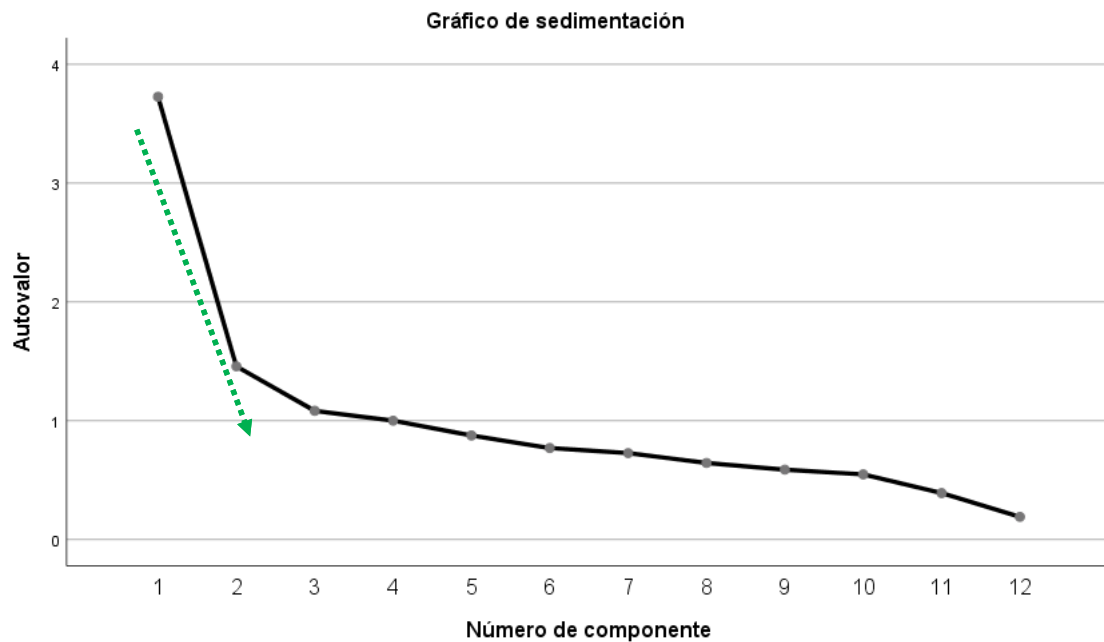
PRUEBA DE KMO Y BARTLETT: donde se observa

Medida Kaiser-Meyer-Olkin: medida adecuada de muestreo tiene >0,5, en este caso es una medida muy adecuada para el análisis valor 0,817.

Prueba de esfericidad de Bartlett la prueba Bartlett es significativa $p = 0,00001$, por lo no hay esfericidad.

Prueba de KMO y Bartlett		
Medida Kaiser-Meyer-Olkin de adecuación de muestreo		,817
Prueba de esfericidad de Bartlett	Aprox. Chi-cuadrado	3077,112
	Gl	66
	Sig.	,000

GRAFICO DE SEDIMENTACION (SCREE PLOT): se observa que la elección de los ejes factoriales es correcta con la regla del codo se retienen los autovalores que están por encima de la recta, en este caso 3. Deberán ser 3 ejes.



Matriz rotada: donde se observan en que componente se encuentra cada variable aportando información significativa.

Matriz de componente rotado^a			
	Componente		
	1	2	3
Tiemposeguimiento	-,856		
Volumen próstata	,849		
Edad medico	,726		
Tiempo dx y tto	-,590		
TNM	-,576		
Edad	,573		
Pruebas	,453		
Gleason		,715	
PSA		,712	
Porcentaje cilindros			,606
PSA seguimiento			,588
IMC			,531
Método de extracción: análisis de componentes principales.			
Método de rotación: Varimax con normalización Kaiser. ^a			
a. La rotación ha convergido en 6 iteraciones.			

Observad que el componente 1 está conformado por las variables tiempo de seguimiento, volumen prostático, edad del cirujano, tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, TNM, Edad del paciente y las pruebas complementarias. Siendo estas variables las que aportan la mayor información de toda la muestra.

Las variables del componente 2 son: Gleason y PSA.

Las variables del componente 3 son: porcentaje de cilindros, PSA de seguimiento e IMC.

La figura 43 . muestra las diferentes componentes del estudio.

Gráfico de componentes en el manejo del cáncer de próstata organoconfinado

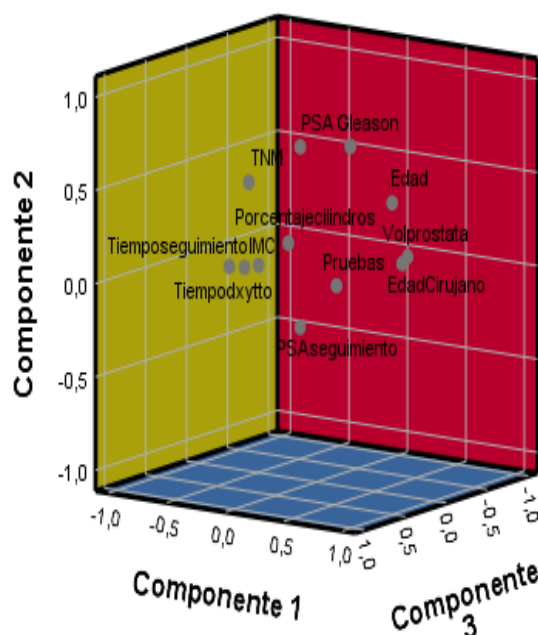


Figura 43 .componentes del manejo del cáncer de próstata organoconfinado

2.-Análisis discriminante:

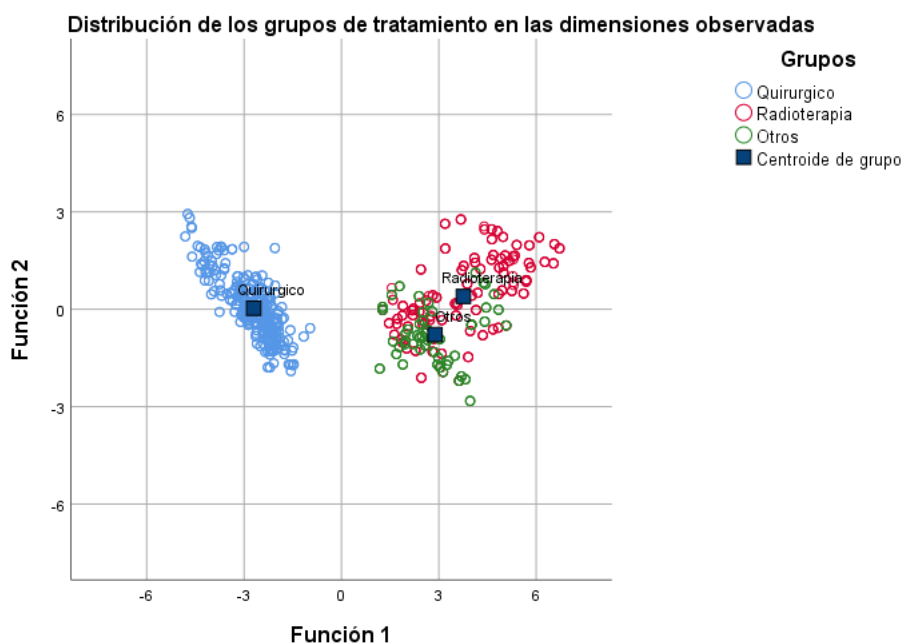
Con este análisis se estudió: la diferencias entre grupos GA, GB, GC.

La tabla 45 .muestra que se han clasificado correctamente los sujetos en cada uno de los tratamientos en relación con las variables estudiadas: quirúrgicos 100%, radioterapia 60,10%, otros 81,5%.

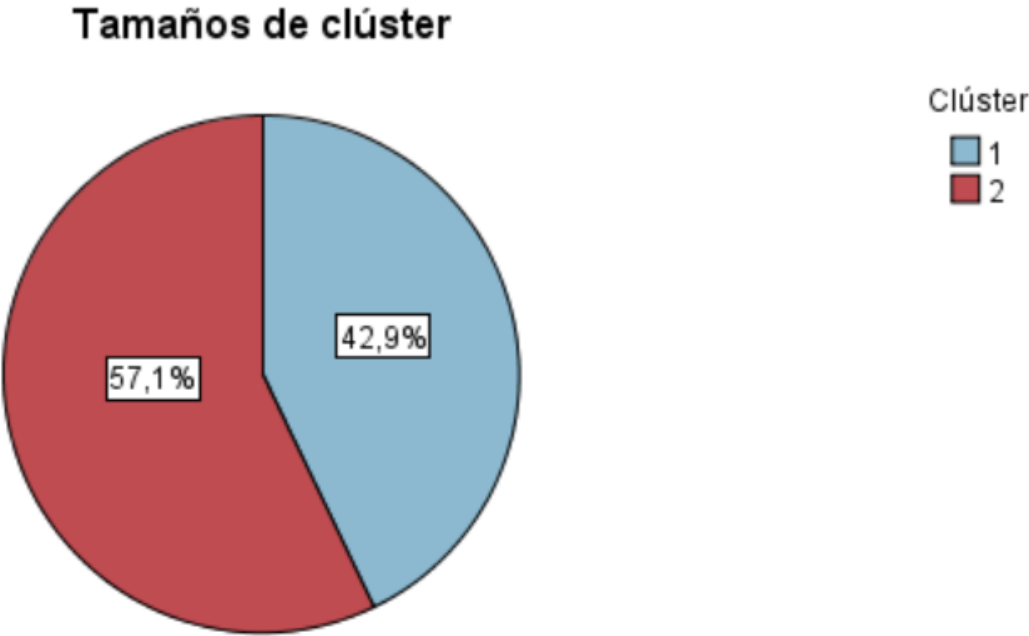
Resultados de clasificación ^a						
		Grupos	Pertenenencia a grupos pronosticada			Total
			Quirurgico	Radioterapia	Otros	
Original	Recuento	Quirurgico	556	0	0	556
		Radioterapia	0	166	110	276
		Otros	0	30	132	162
	%	Quirurgico	100,0	,0	,0	100,0
		Radioterapia	,0	60,1	39,9	100,0
		Otros	,0	18,5	81,5	100,0

a. 85,9% de casos agrupados originales clasificados correctamente.

Figura 44. distribución de los grupos de tratamientos en las dimensiones de componentes observadas, el tratamiento radioterapia y otros tratamientos están muy relacionados en el manejo de los pacientes.



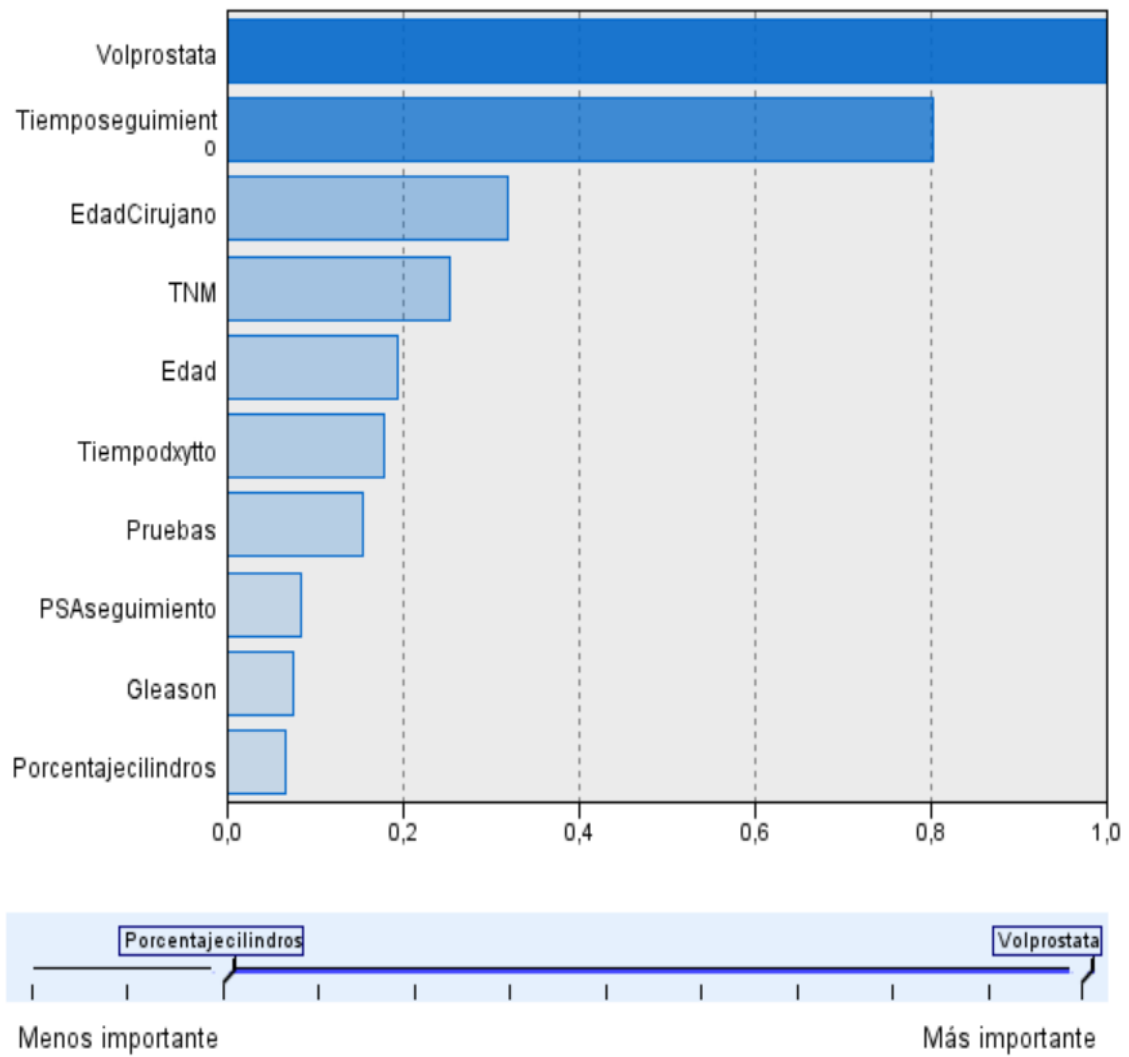
3.-Cluster Bietápico: se observa las variables más importantes en el estudio y como se clasifican en 2 grupos o clúster.
El clúster que contiene mayor información es el segundo con un 57,1%, la figura 45 .muestra el porcentaje de distribución de los clústeres.



Tamaño del clúster más pequeño	426 (42,9%)
Tamaño del clúster más grande	568 (57,1%)
Cociente de tamaños: De clúster más grande a clúster más pequeño	1,33

La figura 46. muestra las variables más importantes en los conglomerados siendo la medición del volumen prostático la más importantes y la determinación de porcentajes de cilindros el menos importante entre todas las variables estudiadas.

Importancia del predictor



La tabla 46. muestra el orden de los conglomerados con la importancia de cada variable en los 2 clústeres formados.

Clúster	2	1
Tamaño	57,1% (n=568)	42,9% (n=426)
Entrada por orden de importancia	PSA de seguimiento (0,10)	Tiempo entre el diagnóstico y tratamiento (50,07 días)
	Volumen prostático (1,58 cc)	Tiempo de seguimiento (342 días)
	Tiempo de seguimiento (963,90 días)	Volumen prostático (51,45 cc)
	Edad del cirujano (42,43 años)	Edad del cirujano (57 años)
	Edad (64,44 años)	TNM T1c (47,90%)
	TNM T2a (28,90%)	Edad 72,16 años
	Ecografía 45,20%	GGO (38%)
	Tiempo entre el diagnóstico y tratamiento (126,88 días)	Gleason 7 (42,5%)
	Porcentajes de cilindros 32,62%	Porcentajes de cilindros 49,39%
	Gleason 6 (56,9%)	PSA seguimiento 3,54
	PSA (8,18)	IMC (26,89)
	IMC (27,63)	PSA (10,06)

Tabla 46.-Orden de los conglomerados con la importancia de cada variable en los 2 clústeres formados.

V. DISCUSIÓN

1.El cáncer de próstata

Actualmente vivimos una época de transición epidemiológica y de salud pública, caracterizada por el incremento de enfermedades no transmisibles relacionadas de manera muy estrecha con cambios en el genoma, tal como lo es el cáncer.

Esta es una de las enfermedades más prominentes en seres humanos, y en la actualidad hay mucho interés científico y comercial en el continuo descubrimiento de nuevos agentes para combatir el cáncer. El potencial de usar estos fármacos ha sido reconocido por muchas organizaciones en el mundo, y desde entonces, se ha logrado hacer muchas contribuciones en el descubrimiento de nuevas moléculas para contrarrestar esta enfermedad (258).

Aún hoy existen incertidumbres sobre la historia natural del cáncer de próstata. Desconocemos en su mayoría que factores predisponen hacia esta enfermedad, que factores determinan que unos tumores proliferen y que factores hacen que otros tumores permanezcan indolentes dentro de la glándula prostática. Tampoco sabemos qué factores facilitarán la invasión capsular, metastatizarán y finalmente provocarán la muerte del paciente.

Parece ser que los tumores bien diferenciados, órgano-confinados y de pequeño volumen, presentan baja agresividad y que por tanto no se beneficiarían de un diagnóstico precoz y de un tratamiento radical de entrada (13, 259).

1.1.Historia natural del cáncer de próstata

La historia natural del cáncer de próstata sigue siendo un punto de desavenencias y desencuentros; sobre todo diferencias dadas por la heterogeneidad de la evolución y progresión de la enfermedad tras el diagnóstico, y diferencias en la prevalencia.

A partir de los resultados observados tras años de experiencia en el manejo del cáncer de próstata exclusivamente con vigilancia y también los datos recopilados en las necropsias, han podido dar a conocer detalles de la historia natural de este tumor. Datos recogidos de autopsias, aporta que entre el 30-40% de los hombres mayores de 50 años presentan evidencia histológica de la enfermedad y llegando aproximadamente hasta el 70% en los hombres mayores de 70 años (137, 260). Y según algunos autores, el 100% lo desarrollaría si viviera lo suficiente (261).

Sin embargo, cada vez hay más datos que apoyan que en el momento del diagnóstico, la mayoría de tumores prostáticos son multifocales y genéticamente heterogéneos (262).

Esto nos lleva a continuar en la investigación acerca de esta enfermedad, afrontando los diferentes campos de batalla en miras a disminuir la mortalidad cáncer específica, la morbilidad asociada a su tratamiento, y porque no, en algún momento, a descubrir cómo prevenir su aparición.

1.2.Cáncer de próstata subclínico

El cáncer de próstata tiene un crecimiento relativamente lento (tiempo de duplicación de 2 a 4 años en tumores confinados en la glándula). Existen así, tumores de bajo grado, con pequeño volumen neoplásico y no invasores, que presentarán un riesgo escaso para la salud y para la vida del huésped.

La prevalencia del cáncer de próstata clínicamente detectable no ha aumentado en los últimos años, lo que refuerza el supuesto de que la mayoría de los cánceres histológicos y/o latentes no desarrollarán enfermedad clínicamente objetivable.

Con lo que, podemos definir el cáncer de próstata insignificante o indolente como:

- Tumor limitado al órgano.
- Volumen tumoral inferior a 0,5 cc.
- Factores favorables en la biopsia (Gleason < 6 y sin Gleason 4-5, menos de 3 cilindros afectos y ningún cilindro con más del 50% de afectación) (163).

1.3.Progresión del cáncer de próstata

Las modalidades terapéuticas que disponemos en el cáncer de próstata son muy diversas y quedan bien establecidas y definidas por las diferentes asociaciones y guías urológicas, según estadio de la enfermedad y la expectativa de vida del paciente. Por ejemplo, pacientes con expectativas de vida mayores de 10 años se beneficiarán de tratamientos con intención curativa (cirugía, radioterapia externa y braquiterapia) y los que presenten expectativas de vida menores de 10 años serán candidatos a tratamientos hormonales o el del seguimiento estrecho llamado también “Esperar y Ver”.

Por tanto, en resumen, en el cáncer prostático existen distintas líneas celulares, que dan lugar a diversos tipos de crecimiento, progresión y supervivencia. Hay líneas que presentan un crecimiento lento, con escasas posibilidades de progresión y tasas de supervivencia superiores a los 10 años, mientras que otras tienen un índice de crecimiento más rápido y son más agresivas. Por ello, los tumores formados por células con lento crecimiento y más diferenciados no se beneficiarían de un diagnóstico precoz, a diferencia de aquellos más voluminosos e indiferenciados en los que sí existe el beneficio de un diagnóstico y tratamientos precoces (263).

Otro punto con más desacuerdo y variabilidad entre autores, es la eficacia o no de programas de screening o detección precoz de la enfermedad, basándonos en lo que acabamos de comentar, en base al largo periodo de latencia y su lento crecimiento. Escuelas defensoras y escuelas detractoras, sin punto en común en la actualidad (87).

En nuestro medio, la tendencia es a indicar tratamiento radical en el cáncer de próstata localizado, a pesar de la información en las últimas décadas acerca del

posible sobre-tratamiento, ya que este puede acarrear sufrimiento moral y físico y gastos innecesarios.

La caracterización preoperatoria del estadio de la enfermedad es imprescindible para la realización de un procedimiento seguro y efectivo. El urólogo, en este sentido, puede beneficiarse de los nomogramas predictivos que permiten la obtención de información pronóstica previa a la intervención. Un modelo que combina los niveles preoperatorios de PSA sérico, el score de Gleason y el estadio clínico han demostrado su capacidad a la hora de determinar el estadio patológico de la enfermedad (264).

Además del empleo de nomogramas para la predicción del estadio patológico de la enfermedad, es de vital importancia la discusión preoperatoria junto al paciente, de los riesgos derivados de la cirugía, incluyendo los epígrafes "disfunción eréctil" e "incontinencia", así como de los riesgos de transfusión y otras morbilidades quirúrgicas que pueden surgir durante el transcurso de la misma.

1.4.Epidemiología del cáncer de próstata

Las estrategias para disminuir la mortalidad por cáncer de próstata son la prevención primaria, el diagnóstico precoz y los avances y mejoras en las diferentes alternativas de tratamiento con intención curativa en estadios precoces. De esta manera, se ha conseguido disminuir el índice de mortalidad ajustado por edad en Estados Unidos en un 15% (265).

Estadísticas uro-oncológicas realizadas en España en 1993 arrojan datos que refieren que en nuestro país la incidencia ronda el 22.8%, mientras que la media de otros países estaría en un 44.75% (266).

El cáncer de próstata raramente se diagnostica en hombres menores de 40 años y es infrecuente su diagnóstico antes de los 50 años, pero ya aumenta su incidencia a partir de esta edad (153).

A pesar que el cáncer de próstata ha tenido desde siempre tan importante incidencia y prevalencia, los protocolos de actuación quirúrgica en prostatectomía radical abierta no han variado con respecto a lo descrito en los textos clásicos, y sobre todo desde la modificación de Walsh en 1982.

2. Cáncer de próstata, gestión y variabilidad en la práctica clínica.

Los criterios para definir una determinada variabilidad suponen una cuestión primordial para cualquier estrategia de análisis e intervención sobre aquella, ya que los resultados obtenidos suelen interpretarse como una evidencia indirecta de la existencia de componentes evitables de la atención sanitaria que, según la magnitud de las variaciones halladas, pueden tener implicación en los costes y en los resultados de la atención médica.

De una forma más general, el concepto de VPM incluye otros aspectos de la variabilidad en la prestación de servicios sanitarios, como el diferente uso de pruebas diagnósticas, tratamientos, duración de la hospitalización u otros, en pacientes en situaciones críticas similares (267). Estos estudios se desarrollan sobre una base individual y sus objetivos son evaluar la efectividad o la eficiencia de los centros o profesionales sanitarios, o buscar determinantes de variabilidad en función de características de los pacientes (sexo, grupo étnico, nivel socioeconómico), del médico (especialidad, sexo, formación, experiencia y sistema de paso), del hospital (público o privado, rural o urbano, universitario o no, tamaño), o del sistema sanitario (financiación, organización, cobertura, u otras).

Por esta razón en nuestro estudio hemos querido incluir centros que reflejen varias realidades de nuestra población en Europa. Hemos podido contar con centros privados, otros dentro de los diferentes sistemas nacionales de salud, para poder así comparar la variabilidad en la práctica médica que prima en la medicina actual, a pesar de hacer hincapié continuamente en una medicina basada en la evidencia y en las guías de práctica clínica. También creemos que el estudio tiene un valor dentro de este ámbito, ya que las variables dependientes del médico han sido relevantes porque primero nos han podido enseñar que la variabilidad en las diferentes técnicas y todo lo que rodea a su desarrollo, no ha reflejado resultados negativos para el paciente.

Los estudios sobre VPM son relativamente recientes. Si bien existen trabajos importantes a principio de siglo sobre VPM (268, 269), los estudios contemporáneos aparecen a principio de los años setenta (270, 271), teniendo especial impacto los trabajos publicados por Weimberg y Gittelsohn (272, 273) sobre las variaciones en las tasas de intervenciones de adenoidectomía, prostatectomía, histerectomía, hernia inguinal y colecistectomía, y sentaron las bases conceptuales para el análisis actual de las VPM. A partir de allí se han producido importantes aportaciones en ámbitos muy diversos de la atención sanitaria. Dado que la mayoría de estudios de VPM precisan datos de utilización de las actividades sanitarias, la aparición de algunos sistemas de registro y la extensión de su uso han significado un decidido impulso a los estudios de VPM. En el 2005 comienza la publicación del Atlas de Variaciones en la Práctica Médica en el Sistema Nacional de Salud, con lo que estudios españoles han conseguido desarrollar programas de investigación sobre la efectividad de los tratamientos y de difusión de resultados (274, 275).

Con los resultados extraídos del presente estudio donde la variabilidad ha sido una realidad, y los resultados de la misma han sido favorables en cuanto a eficacia al comparar las diferentes prácticas clínicas; es posible que el horizonte del tratar de conseguir un beneficio económico para la institución (elegir la técnica apropiada, los recursos humanos y tecnológicos, determinar los días de ingreso), a sabiendas de que el perfil de la economía mundial es hoy en día complicado, y medidas de austeridad serían una buena práctica sanitaria.

2.1 Implicaciones y estrategias ante las VPM

Resulta determinante conocer, no solo la existencia de VPM, si no también el sentido de la misma y sus posibles explicaciones, dado que las estrategias a seguir para corregirlas serán diferentes en cada caso. Ante un procedimiento donde exista un claro consenso sobre su efectividad y sus indicaciones, cabe pensar que la variabilidad sólo puede ser explicada por diferencias en la demanda (morbilidad y preferencia de los pacientes), o por ignorancia de los profesionales sanitarios, al utilizar un procedimiento de efectividad no demostrada.

En el caso de que la morbilidad sea la variable causante de las diferencias, no tiene sentido intentar disminuir las variaciones. Si por el contrario las diferencias estuviesen asociadas a la ignorancia de los profesionales, las estrategias de acción deberían considerar:

- 1) Actuaciones que hagan llegar la información a los clínicos de forma comprensible y rápida, como las guías clínicas, protocolos, formación continuada, información a través de medios de comunicación;
- 2) Devolución de la información de los resultados (feedback) control de la utilización a través de la revisión (peer review) y técnicas de revisión de la utilización de instrumentos de medición del uso adecuado, y
- 4) Desarrollo de incentivos que favorezcan el uso apropiado (276).

Si se está ante un uso diferencial por la existencia de un problema de incertidumbre, las estrategias de acción serían distintas y focalizadas a obtener resultados a más largo plazo:

- 1). Investigación para poner en evidencia las variaciones en el uso de un procedimiento y la existencia de vacíos de conocimiento sobre sus resultados, profundizando en la eficacia, efectividad y relación coste-efectividad de diferentes procedimientos alternativos para un mismo problema de salud (277).
- 2). Generación de mecanismos que permitan mejorar la participación de los pacientes en las decisiones clínicas (277), y
- 3). Desarrollo de consensos basados en la opinión de expertos sobre la mejor práctica en estos casos. A medida que la investigación fuera eliminando vacíos de conocimiento sobre resultados beneficiosos y adversos de un determinado proceso, las iniciativas a tomar pasarían a ser las enumeradas en el apartado anterior.

Dado el auge que está teniendo alguna de estas iniciativas, como las guías clínicas, cabe puntualizar que cuando persisten incertidumbres sobre los resultados, éstas deberían ser identificadas, ya que no es objetivo de calidad reducir por completo las variaciones en aquellos procedimientos donde persiste cierto grado de incertidumbre. En estos casos, las variaciones debido a las elecciones realizadas por los clínicos, según su experiencia y estilo de práctica (o preferencias de los pacientes) serían perfectamente legítimas.

Es frecuente que las VPM ofrezcan además escenarios diferentes en cuanto al gasto sanitario. Los estudios empíricos parecen apoyar esta idea (278) y algunos autores entienden que, si los médicos tomaran conciencia de las repercusiones clínicas y económicas de sus decisiones sería posible obtener importantes beneficios mediante la redistribución de recursos internos.

Las conclusiones que se pueden establecer de los estudios sobre la VPM son las siguientes:

- 1) La disminución de la variabilidad incide sobre la efectividad clínica y repercute por tanto en una mayor eficiencia social del sistema sanitario (279), y
- 2) Las acciones encaminadas a la reducción de la variabilidad, deben buscar una disminución de los cuidados innecesarios o inapropiados para los pacientes, aspecto que persiguen los gestores, profesionales de la salud y pacientes (280), sólo abordable desde una perspectiva científica. Esto es, ampliando el conocimiento de los resultados de un determinado procedimiento sobre un grupo de pacientes, se puede producir una reducción de los costes y una mejora de la efectividad y calidad de la atención médica.

Esto se puede traducir en la importancia de las guías de práctica clínica cuyo fundamento es la medicina basada en la evidencia (MBE), asumiendo que para tomar decisiones clínicas, los médicos tienen que tener en cuenta toda la evidencia disponible, y así reducir la variabilidad de la práctica clínica.

3. Factores que influyen la variabilidad de la práctica clínica y gestión del cáncer de próstata.

Los factores que repercuten en la VPM, pueden ser originados por la población, el sistema sanitario, el médico factores dependientes del tumor y su diagnóstico y finalmente por la inexactitud de los datos o de su tratamiento (267).

3.1 Factores dependientes de la población

La prevalencia de diferentes enfermedades puede variar en distintas poblaciones por diversas razones y justificar las VPM. Existe una clara evidencia de que la variabilidad en los estudios de base individual en relación a la duración de la estancia, pruebas diagnósticas y cuidados recibidos por el paciente está fuertemente asociado al diagnóstico y al estado de salud. Sin embargo, en los estudios de base poblacional existen evidencias contradictorias sobre la importancia de la morbilidad como factor explicativo de la variabilidad. La frecuente equiparación y consecuente confusión entre ambos conceptos, contribuirá a mejorar la calidad de las investigaciones y la credibilidad de sus resultados (273, 274).

Dada la estrecha asociación entre la edad y la prevalencia de morbilidad específica, el origen de las VPM puede estar relacionado con las distintas estructuras demográficas de las poblaciones. En los estudios de base individual, la edad (281), el sexo (282) y el grupo étnico (283) de los pacientes han sido

importantes predictores del uso de determinados servicios como la estancia hospitalaria, radiología no rutinaria, interconsultas, procedimientos quirúrgicos y otros (284).

La mayor parte de los estudios ecológicos han puesto en evidencia asociaciones entre las variables de tipo social, económico y educativo y las tasas de ingreso hospitalario (285, 286) y, en estudios de base individual con la duración de la estancia y el consumo de recursos ambulatorios (281). Asimismo, los componentes culturales y religiosos de algunas poblaciones pueden afectar las tasas de algunas intervenciones como la fimosis, o la histerectomía.

3.1.1 Edad

En nuestro estudio se ha puesto de manifiesto que la opción terapéutica preferida para los pacientes más jóvenes es la prostatectomía radical, con una edad media de 64,5 años frente a los 72,22 de la radioterapia o los 71,25 de otros tratamientos de forma estadísticamente significativa. ($p=0,000001$), (tabla 1), siendo la mediana de los pacientes tratados en cualquiera de las modalidades de tratamiento del cáncer de próstata organoconfinado de 68 años. (figura 1)

Hay que tener en cuenta que el grupo c, es un grupo heterogéneo donde hay varias opciones de tratamiento, pero sí observamos una mayor tendencia a optar por la cirugía en pacientes más jóvenes y por lo tanto con mayor esperanza de vida, por lo que hemos optado por analizar otros factores poblacionales, sabemos igualmente que la edad puede ser un factor de riesgo, que condicione un mayor riesgo de complicaciones funcionales, principalmente relacionadas con la incontinencia urinaria. Elemento que puede condicionar la preferencia de pacientes más jóvenes para la cirugía, al igual que la menor comorbilidad asociada, tal y como veremos al analizar dicho parámetro.

3.1.2 Índice de masa corporal (IMC).

Hemos observado un IMC con una media de 27,31 kg/m², siendo la mediana de 26,13 pero con una desviación estándar de 3,40, siendo el rango muy amplio de entre 19,6 y 46,48 (figura 7), llama la atención la amplitud de este rango, al igual que el grupo con menor índice corporal sea el GB, es decir, el grupo sometido a radioterapia con una media de 26,85 kg/m², pero además con un rango más reducido (24,98-31,89).

También llama la atención que el GA (prostatectomía radical) fuera el grupo con la media de IMC más elevada (26,63), ya que habitualmente el urólogo ante un paciente obeso tiende hacia otro tipo de tratamiento como la radioterapia externa o la braquiterapia debido a que el índice de masa corporal puede influir en la incidencia de complicaciones quirúrgicas, puede dificultar el procedimiento, la recuperación, y puede tener repercusiones en la calidad de vida de estos.

3.1.3 Comorbilidades, nivel ASA.

En el presente estudio, al valorar la prevalencia de comorbilidades, tenemos en cuenta el nivel ASA, Aunque es una valoración previa a una intervención quirúrgica, este ha sido tenido en cuenta en el resto de las opciones terapéuticas. El nivel ASA, es un parámetro que nos puede poner de manifiesto el estado de

salud de los pacientes.

En la muestra general del nuestro estudio el porcentaje de pacientes ASA I supone el 16,85% de los casos, siendo el mayor porcentaje , el que corresponde a pacientes ASA II los cuales suponen el 69,41%, y ASA III el 13,74 %. En cuanto a la comparación del riesgo ASA, en los diferentes grupos , el GC, que corresponde a otros tratamientos como vigilancia activa , vigilancia expectante, etc. , se observa una mayor proporción de pacientes con ASA I (tabla 20), mientras que, en los pacientes sometidos a radioterapia, observamos una mayor proporción de pacientes ASA II. Y el dato mas relevante y a priori contradictorio es, el de encontrar una mayor proporción de pacientes ASA III entre el grupo de pacientes sometidos a cirugía, ya que cabría esperar una selección de pacientes para cirugía con menor morbilidad, y por lo tanto con ASA menor, ya que es un dato que habitualmente se tiene en cuenta a la hora de decidir la actitud terapéutica.

3.1.4 Nivel de educación.

Otro parámetro para tener en cuenta en la toma de decisiones en cuanto a la opción terapéutica es el nivel de educación de los pacientes a tratar, habiendo visto en nuestro estudio , que, en la muestra general, el 45,64% tiene estudios de primaria, el 31,90% de secundaria, y el 22, 47% estudios universitarios. Habiendo encontrado de forma estadísticamente significativa($P= 0,0004$), que los pacientes con formación Universitaria, tienen una mayor tendencia a someterse a una radioterapia. (59,82%) (Tabla 25), mientras que los paciente con nivel de secundaria , optan por otros tratamientos. Y el menor nivel educativo, por la prostatetomía

El nivel educativo y la elección de tratamiento ha sido evaluada por otros autores en el estudio CapSURE (287).

El identificar el nivel de educación como factor independiente a la hora de decidir la opción de tratamiento en el cáncer de próstata es complejo, ya que no es fácil separar aun con análisis bivalente , de otras variables como la raza, seguros médicos, etc. Pero se ha visto a diferencia de nuestro estudio, que los pacientes con mayor nivel educativo tenían unas mayores ratios de prostatectomía radical, pero que esto dependía de la edad.

El nivel educativo, puede influir en la decisión , por múltiples razones, como el hecho del que este influye en el estatus social, nivel económico, lo cual puede dar lugar a que a menor estatus exista una mayor tendencia a cáncer de próstata diseminado, y menor acceso a opciones terapéuticas curativas. Sin olvidar que estos estudios están realizados en Estados Unidos, cuyo sistema sanitario puede verse afectado por dichos factores, mas fácilmente. .

En este sentido también hemos valorado la profesión y su relación con la opción de tratamiento .

3.1.5 Profesión.

En Cuanto a la profesión , la cual está íntimamente relacionada con el nivel educativo, hemos observado al igual que en el apartado anterior , una mayor relación entre mayor categoría profesional con la opción de la radioterapia.

La proporción de paciente nivel I (ingenieros y licenciados) en la muestra

general fue del 18,43%, mientras que la de la categoría 8 (oficiales de primera y segunda) fue del 26,92%. Oficiales de tercera (25,16%), y peones del 22,05%.. Observándose de forma estadísticamente significativa ($p= 0,0001$), una mayor tendencia a la opción de tratamiento con radioterapia (GB) en el grupo de ingenieros y licenciados (1), oficiales de primera (8), y oficiales de tercera (9), mientras que en el grupo de peones (10), predomina la opción de la prostatectomía radical (GA).

No hay mucha evidencia en cuanto al estatus social y seguros, y la toma de decisión terapéutica, y una vez más estos vienen de Estados Unidos donde el sistema de aseguramiento, así como los proveedores sanitarios, están sujetos a un régimen diferente a los sistemas Europeos, donde en un registro en Estados Unidos (288). Afirman que entre los pacientes que se benefician de una aseguradora privada (68%) con respecto a los pacientes protegidos por el sistema de salud del gobierno Medicare (30%) y con respecto a los pacientes mas pobres cubiertos por el sistema Medicaid (2%) los pacientes del sistema privado, entre los pacientes con sistema privado había una mayor tendencia a la opción de la prostatectomía, datos que contrastan con los obtenidos en nuestro estudio pero que veremos mas adelante en el análisis de los pacientes tratados dentro de centros privados analizados en nuestra serie.

3.1.6 Diagnósticos secundarios.

Se analizaron los diagnósticos secundarios mas prevalentes, entre los que se encuentra la hipertensión arterial , la cual supone un 47, 32% del total, diabetes, 15,12%, dislipemia 14,31% obesidad 3,09%, Hiperplasia Benigna de Próstata 15,93%, Ansiedad 0,33% y depresión el 3,90%,

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de estos diagnósticos secundarios en los distintos grupos estudiados ($p=0,00001$), siendo mas frecuente en el GA la HTA, diabetes y ansiedad (52,13%, 18,62% y 12,23%), la Dislipemia en el GB (20,00%), y la obesidad, HBP y Depresión en el GC (4,03%, 26,17%, 8,05% respectivamente)

Datos que concuerdan con los hallados en el análisis de la comorbilidad mediante el ASA, donde paradójicamente a pesar de pensar una menor proporción de comorbilidades en los pacientes sometidos a prostatectomía , observamos un mayor peso de estos , en el GA. En este caso los mas relevantes como son la hipertensión y la diabetes que condicionan un mayor riesgo cardiovascular y que a priori pudieran condicionar una elección quirúrgica. Aun así, llama la atención que, de las enfermedades previamente comentadas, y más prevalentes, como la hipertensión, Dislipemia, diabetes y obesidad solo la diabetes forma parte del instrumento más utilizado para medir la comorbilidad como es el Charlso (289).

3.1.7 Antecedentes quirúrgicos

Los antecedentes quirúrgicos pueden condicionar la toma de decisiones en cuanto al tratamiento que se decida sobre el cáncer de próstata organoconfinado, especialmente si el paciente ha sido sometido a procedimientos abdominales o pélvicos, ya que puede condicionar un mayor número de complicaciones quirúrgicas. Se sabe que estos antecedentes se asocian a un 90% de riesgo de

formación de adherencias (290). Esto puede condicionar tiempos quirúrgicos mayores y daño intestinal, de hecho, tradicionalmente en el pasado, se consideró la cirugía abdominal previa como una contraindicación relativa para la cirugía laparoscópica, ya que se evidenció una mayor tasa de complicaciones y mayores tiempos quirúrgicos (291).

Pero con el tiempo y la ganancia de experiencia se ha observado, que quizás no sea tan determinante (292). Donde en las evaluaciones actuales en lo que respecta a los abordajes mínimamente invasivos como la laparoscopia con asistencia robótica, no se han encontrado que supongan una contraindicación. No obstante, pueden Condicionar un mayor número de complicaciones a largo plazo tal como una mayor incontinencia, especialmente en cirugía pélvicas previas sobre la próstata, como puede ser la Resección transuretral de próstata (RTUp), ya que esta puede condicionar una, pero identificación de las referencias anatómicas y una peor disección por fibrosis, los orificios uretrales pueden estar más próximos al cuello, y mayor tendencia a la incontinencia.

En nuestra serie hemos subdividido las intervenciones en abdominales y pelvianas, siendo los antecedentes abdominales el 44,62% de la muestra, y los pelvianos el 55,38%, obteniéndose de forma estadísticamente significativa una mayor proporción de pacientes con antecedentes de cirugía abdominal en el GA, mientras que si tenían antecedentes quirúrgicos pelvianos estos tenían una mayor tendencia a ser sometidos a radioterapia (GB). Pero estos resultados en nuestra serie no deben ser considerados como importantes, ya que la cirugía abdominal más frecuente es la colecistectomía, y la pelviana la hernioplastia. Por lo que no los podemos tener en cuenta para ningún tipo de conclusión.

3.1.8 Tratamientos concomitantes

El uso de tratamientos concomitantes pone de manifiesto al igual que los antecedentes de los pacientes, sus diagnósticos secundarios, y el riesgo ASA, una imagen del perfil de salud y comorbilidades y la adherencia en base a estas a los distintos grupos de tratamiento.

Los tratamientos más frecuentemente encontrados en nuestra muestra fueron la metformina (7,86%), Analgésicos grupo 1 (16,53%), Analgésicos grupo 2 (16,12%), Analgésicos grupo 3 (6,23%), fármacos antihipertensivos ARA2 (5,96%), Diuréticos (0,81%), IECA (7,99%), Tamsulosina para el tratamiento de síntomas del tracto urinario inferior, (13,14%), Protectores gástricos como el Omeprazol (5,83%), Benzodiacepinas, (0,27%), Acido Acetil Salicílico (5,96%), Estatinas (13,28%). Y existe relación estadísticamente significativa entre los tratamientos concomitantes y los grupos. ($p=00001$). Habiendo visto una mayor proporción de tratamientos con Metformina (9,78%), Diuréticos (1,78%), IECA (14,22%), Tamsulosina (17,78%), Omeprazol (12,44%), Benzodiacepinas (0,89%), AAS (11,56%), y Estatinas (24,89%) en el GA, lo cual concuerda con los resultados observados previamente con el nivel ASA y los diagnósticos secundarios, donde observamos paradójicamente una mayor asociación de patologías como la Diabetes y la HTA, que pueden determinar una mayor morbilidad en pacientes sometidos a la prostatectomía. Los tratamientos más frecuentes en el GB, fueron los Analgésicos del grupo 1 y 3 (25,98% y 11,02%), y ARA2 (7,87%), mientras que en el GC el tratamiento más frecuentemente asociado son los analgésicos del grupo 2 (25,48%).

3.1.9 Hábito tabáquico

Se ha observado en nuestra muestra una llamativa elevada proporción de pacientes fumadores, (80,20%), siendo la de exfumadores o nunca fumadores de (19,80%), y se encontró una asociación significativa ($p=0,00001$) de los fumadores al GB. (88,10%), mientras que, en el GC, era mayor la proporción de exfumadores o nunca fumadores (55,56%).

El hábito tabáquico, puede ser un factor que condicione una mayor morbilidad, pero per se, no es un factor que habitualmente se tenga en cuenta en la toma de decisiones en cuanto a la elección del tratamiento del cáncer de próstata organoconfinado, de hecho no hay datos que determinen un peor devenir en pacientes con este antecedente para la cirugía siempre y cuando no haya repercusión clínica relacionada con su situación cardiovascular y pulmonar, siendo el hábito tabáquico un factor de riesgo para estas patologías. Mas allá de estas consideraciones, el National Health Service (NHS) a través de sus grupos de comisiones clínicas propusieron unas controvertidas medidas en los que restringirían la cirugía electiva en aquellos pacientes fumadores u obesos, siendo estas medidas que pretendían contener el gasto público en pacientes que por su comportamiento individual condicionaran un peor estado de salud (293).

3.2 Factores dependientes del diagnóstico

Otros factores importantes en la toma de decisiones son aquellos que tomamos durante el proceso diagnóstico, en base a las pruebas que vamos realizando, las características del órgano, en este caso la próstata, y las características de la patología.

3.2.1 Volumen prostático.

Se sabe que un gran volumen prostático puede determinar una mayor dificultad técnica para la prostatectomía radical, especialmente en aquellos pacientes con una pelvis estrecha (294). En estos casos se objetivan aumentos en el tiempo quirúrgico, especialmente en pacientes con próstatas mayores de 75 gr (+14 min, $p<0,001$), sin establecer diferencias en cuanto al sangrado, tasa de transfusión ni complicaciones.

El volumen prostático, no solo es importante cuando se tiene en cuenta la opción de tratamiento quirúrgico, sino también cuando decidimos la opción de radioterapia y braquiterapia, especialmente en esta última donde se contraindica en tamaños elevados, pero para la radioterapia también condicionaría unas mayores áreas a radiar, y eventualmente mas complicaciones.

Igualmente la existencia de un lóbulo medio, identificado en las pruebas de imagen preoperatorias supone una dificultad añadida en la identificación y disección del cuello vesico-prostático, y por lo tanto condiciona igualmente nuestra decisión terapéutica en cuanto al cáncer de próstata organoconfinado. , en algunas series, se ha observado que hasta el 19% de los pacientes pueden presentar lóbulo medio, lo cual podía conllevar un aumento en el tiempo

quirúrgico (295).

En nuestro estudio encontramos que el volumen medio fue de 46,17 gr, siendo la mediana de 40 con un rango de entre 15 y 91 (figura 10), se encontraron diferencias significativas ($p=0,00001$) en cuanto la distribución del volumen por grupos, siendo el menor en el GA con una media de 42 gr, y el mayor en el GB con una media de 56,84 gr. Mostrando una clara preferencia por la cirugía en las próstatas pequeñas. No solo eso si no que incluso en el análisis multivariante se muestra como el componente principal predictor de asociación al GA. (figura 46)

3.2.2 Grado Gleason

El sistema de Gleason se basa en la estructura de las glándulas prostáticas y su relación con el estroma fibromuscular de vecindad. El grado varía de 1 a 5 dependiendo de la diferenciación glandular. Observada en dos campos microscópicos de baja intensidad sin tener en cuenta los cambios celulares. Debido a que el patrón del tumor no es uniforme sino multifocal es por lo que se valoran dos diferentes campos predominantes y se les da una numeración. La suma de ambos es el grado Gleason que puede variar entre un mínimo de 1+1 a un máximo de agresividad 5+5.

Esta gradación obtenida en el tejido de biopsia, RTU o prostatectomía confiere valor pronóstico ya que se relaciona bien con el comportamiento del tumor y su respuesta al tratamiento

En nuestro estudio, el Gleason medio fue de 6, con una mediana de 7, rango de 5 a 10, y hubo diferencias significativas entra los grupos, siendo el menor Gleason en el GA (tabla 5).

3.2.3 PSA

El PSA es una proteína segregada por las células prostáticas tanto benignas como malignas apareciendo en el semen o en la orina así como en la sangre donde puede ser medido. Su producción depende de los niveles de testosterona y se detecta en sangre en condiciones normales. Su elevación que la próstata está aumentada de tamaño o existen condiciones anormales de la misma como inflamación, infección, trauma, cáncer o eyaculación reciente. Una elevación de PSA no es específica de cáncer de próstata y por ello se ha intentado aumentar su especificidad a través de otras determinaciones relacionadas.

Debido a las determinaciones de PSA la mayoría de los pacientes se diagnostican hoy en fase de enfermedad localizada (T1-T2): ningún síntoma (hallazgo casual con el PSA o el tacto rectal), dificultad miccional similar a la de la HBP, hemospermia y hematuria (por la coexistencia con HBP) y molestias perineales (por la coexistencia con prostatitis).

El tumor localmente avanzado (T3-T4): asintomático (hallazgo casual por el PSA o el tacto rectal), síntomas similares a los cánceres localizados pero puede

añadirse uremia por obstrucción uretral, obstrucción rectal (raro) y priapismo maligno (raro).

En la enfermedad metastásica (N+, M+): asintomático (PSA o tacto rectal incidental), edema linfático de miembros inferiores, síndrome constitucional, dolor óseo, fracturas patológicas, síntomas neurológicos por compresión medular, disnea, ictericia, tendencia hemorrágica por coagulopatía...etc.

En nuestra serie el PSA total fue de 8,97 ng/ml, con una mediana de 7,5 ng/ml rango (1,12-53), con una asociación significativa de un menor PSA al GA. (p=0,002)

3.2.4 Porcentaje de cilindros afectados. Carga tumoral.

El número de cilindros que se remiten en las biopsias en los que el patólogo observa invasión por adenocarcinoma es un dato importante de la biopsia y que se ha correlacionado con el grado histológico de Gleason, el estadio patológico y el volumen tumoral, en las piezas de prostatectomía (296). No solo eso, si no que también se correlaciona con un mayor riesgo de márgenes positivos y por lo tanto de fracaso bioquímico en la opción quirúrgica, lo cual puede influir en la toma de decisiones (297). La cantidad de tumor que el patólogo observa en los cilindros puede depender de múltiples factores como son el volumen tumoral real, el número de biopsias que se obtienen, el proceso técnico de obtención de estas, con menor o mayor fragmentación de los cilindros, la distribución multifocal del tumor y la selección previa de los pacientes. No existe un consenso absoluto en cuanto a cómo se debe cuantificar la extensión del cáncer en los cilindros que se estudian, existiendo en la actualidad dos métodos de cuantificación: 1: medir la longitud del tumor, bien en cada cilindro, si estos se envían por separado, o la longitud tumoral total en todos los cilindros de cada lóbulo. 2: calcular el porcentaje de tumor en los cilindros de forma conjunta, viendo el porcentaje de tumor global respecto al total de los cilindros.

La presencia de alto porcentaje de tumor en múltiples cilindros y la bilateralidad se correlaciona con un estadio patológico más avanzado en la pieza de prostatectomía (298), algo que no ocurre en el caso de observar una baja proporción de tumor en la biopsia, aunque esto no es garantía de que nos encontremos un tumor insignificante en la pieza de prostatectomía radical (299). En nuestra serie objetivamos que el porcentaje de cilindros en la biopsia tuvo una media de 39,89 siendo la mediana de 30 con un rango de 2,5-90. Observando de forma significativa (p=0,0001) un menor porcentaje de cilindros afectados en el grupo sometido a prostatectomía radical 33,23, siendo mayor en el grupo de radioterapia (GB) con 46,51, y aún mayor en el GC. Siendo este, un factor predictivo, de cara a optar por una cirugía independiente del estadio tumoral, como veremos a continuación.

3.2.5 Estadío tumoral T.

En la muestra general de nuestro estudio el porcentaje de pacientes con estadio T1a fue de 9,53%, T1b 1,50%, T1c 21,87 %, T2a 26,98%, T2b 7,12%, T2c

10,63%, T3a 9,33%, T3b 5,82% y T3c 7,22%.

Si se encontraron diferencias significativas en cuanto a la distribución de estos estadios en los grupos de estudio. ($p=0,00001$). Concretamente se observó una mayor proporción de T1a en GC (21,88%), T1b en GA (2,16%), T1c en GB (50%), T2a en GA (29,50%), T2b en GA (7,91%), T2c en GA (15,83%), T3a en GA (15,11%), T3b y T3C igualmente en GA.

De donde extraemos que aquellos casos más indolentes como los T1a generalmente son incluidos en opciones como la observación o la vigilancia activa, que los T1c tienen una mayor tendencia al GB, pero por que existen una mayor probabilidad de ser incluidos variantes como la braquiterapia. Pero lo que más llama la atención y contrasta con lo que habíamos visto en cuanto a la carga tumoral dependiente del porcentaje de afectación de los cilindros, es que, en aquellos estadios avanzados, como son los T3 se opta por la opción de la cirugía (GA).

Estadio T1a - T1b

Estadio T1a se define como un hallazgo histológico incidental de cáncer en < 5 % del tejido prostático resecado [resección transuretral de la próstata (RTUP) o adenomectomía abierta]. Estadio T1b se define como > 5 % de cáncer. Las series publicadas han demostrado un estadio pT0 en 4-21 % y un estadio órgano-confinado etapa en 47-85 % de los pacientes con RP posteriores (300).

Un estudio sueco basado en registros de 23.288 hombres con CaP incidentales detectados en la RTUP o enucleación de adenoma abierto, sobre todo antes de la era del antígeno prostático específico (PSA), mostró a 10 años la mortalidad por CaP del 26,6%. No hubo detalles sobre el nivel de PSA o la puntuación de Gleason, ni los números de casos con cT1a o cT1b (301).

Otros estudios anteriores han demostrado que, a pesar de que el riesgo de progresión de la enfermedad no tratada de CaP T1a después de 5 años es solamente 5%, estos cánceres pueden progresar en aproximadamente el 50% de los casos después de 10-13 años (302). Por lo tanto, se creía que, en los pacientes más jóvenes con una esperanza de vida de > 15 años, la probabilidad de progresión de la enfermedad era real. En contraste, se espera que la mayoría de los pacientes con tumores T1b puedan mostrar progresión de la enfermedad a los 5 años, y por ende el tratamiento agresivo a menudo se justifica (302). Desde entonces se ha indicado que los pacientes con tumores T1b se les ofrezca PR cuando tengan una esperanza de vida > 10 años.

Sin embargo, no queda claro si estos resultados seguirían siendo válidos en la era PSA y de los nuevos marcadores investigados. En un análisis reciente de T1a / b CP :

- Los únicos predictores significativos de la presencia de cáncer residual en el PRR fueron el PSA medido antes y después de la cirugía para la hiperplasia benigna de próstata (HBP) y la puntuación de Gleason en la cirugía de la HBP.
- Los únicos predictores independientes de recurrencia bioquímica tras PRR fueron PSA medido después de la cirugía de la HBP y la puntuación de Gleason en la cirugía de la HBP.

- Los estadios (cT1a o cT1b) perdieron su importancia en la predicción de los resultados antes mencionados.

Un modelo predictivo se ha propuesto, que incorpora el nivel de PSA antes y después de la cirugía y la puntuación de Gleason en la cirugía de la HBP. El modelo tiene una exactitud de predicción de 83,2 % para la estimación de tumor residual y 87,5 % para la estimación de la progresión bioquímica, pero necesita validación externa antes de que pueda ser utilizado en la práctica diaria (300).

Biopsias de próstata sistemáticas del remanente de próstata pueden ser útiles en la detección de cáncer residual o cáncer de zona periférica concomitante, o para determinar un grado del tumor más correcto. La prostatectomía radical puede ser difícil después de la RTUP a fondo, cuando casi nada de próstata residual quede atrás (303).

Estadio T1c y T2a

El tumor clínicamente inaparente identificado mediante biopsia con aguja a causa de un PSA elevado (cT1c) se ha convertido en el tipo más frecuente del CaP. En un paciente individual, es difícil diferenciar entre clínicamente insignificantes y aquel CaP que amenaza la vida. La mayoría de los informes, sin embargo, el estrés de que los tumores cT1c son en su mayoría significativos y no deben dejarse sin tratar, ya que hasta 30 % de los tumores cT1c son localmente avanzados en el análisis histopatológico final (304).

La proporción de tumores insignificantes varía entre 11 % y 16 % (305, 306). Aumentar el número de biopsias puede llevar a la detección de riesgo de un mayor número de cánceres insignificantes. Sin embargo, un estudio reciente ha demostrado que el aumento del número de biopsias a 12 no aumentó el número de tumores insignificantes (307).

El principal problema es cómo reconocer los tumores que no necesitan PR. Los resultados de la biopsia y la relación PSA libre son útiles para predecir la enfermedad insignificante (308). Las tablas de Partin pueden ayudar a una mejor selección de los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico, debido a su capacidad para proporcionar una estimación de la fase patológica final (264).

Otros autores han sugerido la incorporación de información de biopsia, tal como el número de núcleos o el porcentaje de núcleos invadido (172). Cuando sólo uno o unos pocos núcleos están invadidos y el porcentaje de invasión en un núcleo es limitada, la posibilidad de encontrar un CaP insignificante es más probable, sobre todo cuando la lesión es de baja puntuación de Gleason (309). Podría ser razonable para el seguimiento a algunos pacientes cuyos tumores tienen más probabilidades de ser insignificante.

Linfadenectomía pélvica ampliada (LDA) no es necesario en el CaP localizado de bajo riesgo, debido a que el riesgo de ganglios linfáticos positivos no supera el 5-10 % (310).

El cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio (cT2b - T2c o Gleason = 7 o antígeno prostático específico 10-20 ng / mL)

La prostatectomía radical es uno de los tratamientos estándares recomendados para pacientes con CaP de riesgo intermedio y una esperanza de vida > 10 años (311). El pronóstico es excelente cuando el tumor está confinado a la próstata, basándose en el examen patológico (312, 313). Una política de WW se ha propuesto para algunos pacientes con tumores localizados de riesgo intermedio (314). Sin embargo, cuando el tumor es palpable o visible en las imágenes y clínicamente confinado a la próstata, la progresión de la enfermedad se puede esperar en la mayoría de los supervivientes a largo plazo.

Se ha comunicado que la mediana del tiempo hasta la progresión de la enfermedad sin tratamiento T2 es de 6-10 años. El estadio T2b-T2c confinado a la próstata, pero con más de la mitad de un lóbulo o ambos lóbulos, progresará en > 70 % de los pacientes dentro de los 5 años (315). Estos datos han sido confirmados por un gran ECA que incluyó pacientes con CaP mayoría T2 y compara PR y WW. Los resultados mostraron una reducción significativa en la mortalidad específica de la enfermedad a favor de PR (316).

Un LDa se debe realizar en CaP localizado y riesgo intermedio, si el riesgo estimado de ganglios linfáticos positivos supera el 5 % (310). En todos los demás casos, LDa se puede omitir, lo que significa aceptar un bajo riesgo de perder linfáticos positivos. LD limitada ya no debería llevarse a cabo, ya que esto pasa por alto por lo menos la mitad de los ganglios involucrados.

El CaP de alto riesgo y localmente avanzado (cT3a o Gleason 8-10 o prostático PSA > 20 ng / mL)

El uso generalizado de la prueba de PSA ha llevado a una importante descenso de estadio y el grado del CaP, con un > 90 % de los hombres actualmente diagnosticados con enfermedad clínicamente localizada (264). A pesar de las tendencias al CaP de bajo riesgo, 20 a 35 % de los pacientes con CaP recién diagnosticado todavía se clasifica como de alto riesgo, sobre la base de cualquier cifra de PSA > 20 ng / mL, Gleason > 8, o un estadio clínico avanzado (317).

Los pacientes clasificados con CaP de alto riesgo se encuentran en un mayor riesgo de fracaso bioquímico, la necesidad de un tratamiento secundario, la progresión metastásica y muerte por CaP. Sin embargo, no todos los pacientes con CaP de alto riesgo tienen un mal pronóstico después de PR (318).

No hay consenso sobre el tratamiento óptimo de los hombres con CaP de alto riesgo. Las decisiones sobre si se debe optar por la cirugía como la terapia local deben basarse en la mejor evidencia clínica disponible previsto. Cuando el tumor no se fija a la pared de la pelvis, o no se objetiva que hay invasión del esfínter uretral, la PR es un primer paso razonable en pacientes seleccionados con un bajo volumen del tumor.

Las decisiones terapéuticas se deben hacer después de que todos los tratamientos

han sido discutidos por un equipo multidisciplinario (incluyendo urólogos, oncólogos radioterapeutas y radiólogos), y después de que el equilibrio de los beneficios y efectos secundarios de cada modalidad de tratamiento ha sido considerados por los pacientes en relación con sus circunstancias individuales.

Cáncer de próstata localmente avanzado: cT3a

El estadio T3a se define como cáncer que se ha perforado la cápsula de la próstata. En el pasado, CaP localmente avanzado se observó en aproximadamente el 40 % de todos los tumores diagnosticados clínicamente. Esta cifra es menor en la actualidad, aunque su manejo sigue siendo controvertido.

El tratamiento quirúrgico del estadio clínico T3 tradicionalmente se ha desalentado (319), sobre todo porque los pacientes tienen un mayor riesgo de márgenes quirúrgicos positivos y metástasis ganglionares y / o recidiva a distancia (320, 321). Varios estudios aleatorios de radioterapia combinada con Terapia de Deprivación Androgénica (TDA) versus radioterapia sola ha demostrado una clara ventaja para el tratamiento de combinación, pero no hay prueba aún si el tratamiento combinado es superior a la PR (322).

Otro problema es la "contaminación" por el uso adicional de cualquiera de radioterapia adyuvante o terapia hormonal inmediata o retardada en la mayoría de las series al informar el tratamiento clínico de CaP T3 . En los últimos años, ha habido un renovado interés en la cirugía para el CaP localmente avanzado, y varias series de casos retrospectivos han sido publicados. Aunque todavía es controversial , es cada vez más evidente que la cirugía tiene un lugar en el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada (323-325).

Cáncer de próstata de alto grado : Gleason 8-10

Aunque la mayoría de los tumores poco diferenciados se extienden fuera de la próstata , la incidencia de la enfermedad limitada al órgano es de 26-31%. Los pacientes con tumores de alto grado confinados a la próstata en el examen histopatológico todavía tienen un buen pronóstico después de la PR. Además, un tercio de los pacientes con una puntuación de Gleason de la biopsia > 8, de hecho, van a tener una puntuación Gleason < 7 en la pieza quirúrgica con mejores características pronósticas.

3.2.6 Pruebas de imagen

Cada vez son más el número de pruebas de imagen que se van incluyendo en el diagnóstico del cáncer de próstata organoconfinado en función del riesgo de diseminación del mismo.

En el proceso diagnóstico la prueba que habitualmente más se realiza en la consulta urológica es la ecografía, y se hace prácticamente indispensable la realización de una ecografía transrectal para la llevar a cabo la biopsia prostática.

URO-TAC: Fundamental para el estadió a distancia de la enfermedad. Confiere información relevante acerca de la extensión del tumor. Su principal utilidad estriba en la información que proporciona sobre el estadió ganglionar de la enfermedad.

También aporta información sobre la presencia de metástasis sólidas en órganos como el hígado o el pulmón así como depósitos patológicos en el esqueleto óseo.

No se solicita de manera rutinaria. Se solicita cuando los parámetros biológicos (PSA), histológicos (grado de Gleason) o el tacto rectal (sospecha de extensión extracapsular) sugieren extensión local o a distancia de la enfermedad.

GAMMAGRAFÍA ÓSEA: El radionúclido Tecnecio 99-metilene difosfonato es captado por el hueso proporcionalmente a su vascularización. Las metástasis óseas muestran aumento de la vascularización y en consecuencia aparecen imágenes de hipercaptación. Los falsos positivos son frecuentes en caso de osteoartritis y antiguas fracturas de las costillas.

RMN: La última en llegar pero no por ello menos importante. El advenimiento de la tecnología multiparamétrica con diferentes modalidades de potenciación de la imagen permiten obtener un score (IPADS, normalmente) que nos oferta información sobre la naturaleza de zonas sospechosas prostáticas. Del mismo modo es un método muy útil para detectar extravasación del tumor más allá de la cápsula prostática. Se ha convertido en una prueba fundamental para los manejos focales del cáncer de próstata y las estrategias de seguimiento activo.

En nuestro estudio, de acuerdo a estos mismos datos, la prueba más frecuentemente realizada de forma global fue la Tomografía Axial Computerizada (TAC), común 36,21%, mientras que la Ecografía se había realizado en un 31,80% de la muestra, mientras que la RMN el 13,04%, y la gammagrafía ósea en el 18,96%.

Se encontraron diferencias significativas en función de los grupos, siendo la ecografía la prueba más frecuente en los pacientes que fueron sometidos a la prostatectomía radical (76,34%), mientras que el TAC, se llevó a cabo en mayor medida en pacientes sometidos a radioterapia (GB), en el 40,22%, la resonancia en el 41,55 %, al igual que la gammagrafía ósea 43,64%.

3.2.7.-Tiempo de espera del diagnóstico al tratamiento

Dentro de los grupos estudiados, el tiempo de espera entre el diagnóstico y el inicio de la actitud terapéutica, solo tiene sentido en el caso de que se opte por una actitud activa, principalmente la prostatectomía radical o la radioterapia en cualquiera de sus modalidades.

En este sentido la media de días entre el diagnóstico y el tratamiento en la muestra general de nuestro estudio fue de 93,70 días, con una mediana de 61, siendo el rango entre 20 y 730 días.

Se encontraron diferencias significativas entre los grupos, siendo mayor los días de espera dentro del grupo de la cirugía con 128,61 días, lo cual tiene su explicación en la presión de las listas de espera. Siendo mucho menor la espera

para la opción de tratamiento mediante radioterapia con 49,19 días.

3.3 Factores dependientes del médico

Algunos autores han resaltado la importancia de las características demográficas, profesionales y de formación en los estilos de práctica médica.

El "estilo de práctica" es todavía una palabra comodín que nos sirve para denominar aspectos muy diferentes de la práctica clínica. No deja de llamar la atención que se haya postulado su relevancia en la variabilidad documentada a partir de trabajos que comparan agregados poblacionales sobre los que intervienen un importante número de profesionales. De hecho, en gran parte de las investigaciones realizadas, en las que a menudo un hospital es el proveedor casi exclusivo en cada área de los servicios analizados, la expresión "firma médica" parecería que recurre a la aceptación del término que se refiere a la razón social de mi empresa (326).

No obstante, se aprecian importantes avances en las investigaciones sobre los factores asociados a los diferentes estilos de práctica. A las ya clásicas aportaciones de la literatura internacional sobre el cambio del modo de práctica ligado a la ubicación o los incentivos (326), se han añadido en este siglo interesantes trabajos sobre la difusión del conocimiento, los flujos de información, las redes profesionales, los modos de aprendizaje y la adopción de las mejores prácticas (327). Estas investigaciones proceden de campos de disciplinas que raramente se han interesado por las VPM, por lo que sus aportaciones pueden resultar, además de novedosas, de gran utilidad.

Nosotros con este trabajo deseábamos hacer una fotografía a nuestra realidad y según los resultados poder lograr intervenciones que mejoren la asistencia que practicamos a través de lo antes mencionado: difusión del conocimiento, los flujos de información, las redes profesionales, los modos de aprendizaje y la adopción de las mejores prácticas, estrategias que fortalecerán los puntos donde la variabilidad si afecta al paciente o al entorno de su tratamiento.

Dentro del presente estudio hemos analizado la edad del médico que realiza la indicación, como factor que puede influir en las decisiones.

La edad media del médico que indica el tratamiento en la muestra general fue de 48,72 años con una mediana de 52 siendo el rango entre 29 y 66, e igualmente se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Siendo la edad media del médico menor en el grupo que fue sometido a cirugía con una media de 42,40 años, siendo mayor en el grupo de la radioterapia con 57,86 años. $P=0,00001$.

3.4 Factores dependientes del seguimiento.

La disponibilidad de un seguimiento adecuado, así como las variables que influyen en el mismo pueden tener igualmente influencia en la toma de decisiones respecto al tratamiento que inicialmente se toma.

La media en días desde el tratamiento hasta la primera visita fue de 35,18 días, con una mediana de 31 días, encontrando diferencias significativas entre los grupos estudiados, siendo el tiempo menor en el grupo que había sido sometido a radioterapia con 33,30 días ($p=0,0056$).

El PSA de seguimiento total tuvo una media de 0,67 observando lógicamente un menor PSA en el grupo de pacientes intervenidos, con una media de 0,07 ng/ml.

La media de tiempo de seguimiento fue de 696 días con una mediana de 766 y un rango de 163 a 1760, siendo el mayor tiempo de seguimiento el correspondiente a grupo de pacientes sometidos a prostatetomía con 982,94 días.

3.5 Factores dependientes del centro asistencial

La estructura y organización del sistema sanitario son factores que han sido asociados con las VPM. La publicación de la Ley de Roemer (328) ha permitido asociar el uso de recursos con el volumen de la oferta, especialmente en forma de número de camas o especialistas (329, 330).

El volumen de pacientes con un mismo tipo de proceso que son tratados en un determinado centro parece influir en la variabilidad en la utilización y en los resultados de la atención médica, asociándose la mayor experiencia a mejores resultados y a pautas más protocolizadas de duración de la estancia (331). Otras características como el tamaño del hospital o su ubicación rural o urbana, han sido objeto de interés como objeto explicativo de las VPM(332).

La introducción de nuevas tecnologías produce variaciones respecto de la atención prestada, bien al introducir nuevas formas de atención, bien ampliando la población susceptible de una intervención reduciendo riesgos o permitiendo nuevos abordajes. Tal es el caso de la introducción de la cirugía laparoscópica en determinados procesos quirúrgicos. Por último es obvio que disfunciones en el proceso de prestación de servicios, como la carencia de equipamiento, o unidades especializadas y deficiencias organizativas, son factores que pueden inducir VPM en las pruebas y tratamientos que reciben los pacientes (333).

Para facilitar el análisis hemos realizado una subdivisión clásica de los centros hospitalarios en base a su complejidad, correspondiendo dentro de la muestra general el 12,04% al nivel 1, el 21,46 al nivel 3 y el 66,50 al nivel cuatro.

Se han identificado diferencias significativas entre dichos niveles hospitalarios, ($p=0,0001$) observando en los centros de mayor complejidad (nivel 4) una mayor proporción de pacientes sometidos a prostatectomía radical (79,50%), mientras que los de nivel 3 tienen una mayor proporción de pacientes sometidos a radioterapia (40,94%).

Respecto a esta clasificación tradicional de hospitales debemos de insistir que procede de una subdivisión que realizó el antiguo INSALUD en 1980, en la actualidad el Catálogo Nacional de Hospitales no realiza ninguna indicación al respecto, por lo que en la actualidad no existe una clara diferenciación al

respecto, y básicamente sirve para diferenciar centros con diferente volumen y diferente complejidad.

Igualmente hemos valorado los centros en base a su régimen de gestión ya sea esta pública o privada, siendo dentro de la muestra general los casos analizados, el 84,05% pertenecientes a centro público y el 15,95% a centros privados.

Igualmente se observaron diferencias significativas en cuanto la distribución de los grupos estudiados, observando una mayor proporción de pacientes sometidos a prostatectomía radical en los centros públicos y una mayor proporción de pacientes sometidos a radioterapia en los centros privados.

VI. CONCLUSIONES

1.-Los pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado son tratados más frecuentemente con prostatectomía radical, respecto a radioterapia u otras alternativas terapéuticas, cuando son más jóvenes, tienen menor PSA, menor escore Gleason, menor volumen prostático, menor carga tumoral en proporción de cilindros afectados, independientemente del estudio tumoral T o el ASA más desfavorable.

2.-Aunque hasta el 24.10% de pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado tratados con prostatectomía radical tienen educación universitaria, las proporciones más elevadas de profesiones de las categorías más altas se tratan con radioterapia, de forma significativamente superior a la cirugía u otras alternativas.

3.-Se logra un menor tiempo de espera entre el diagnóstico y el tratamiento con la radioterapia, respecto a la cirugía u otras alternativas terapéuticas.

4.-La prueba de imagen más utilizada en varones con cáncer de próstata órgano-confinado que van a ser tratados con prostatectomía radical es la ecografía, mientras que en la radioterapia es más importante el TAC y en otras opciones distintas de tratamiento lo son la resonancia magnética nuclear y la gammagrafía ósea.

5.-En hospitales públicos de nivel asistencial más elevado se tiende más al tratamiento quirúrgico, frente a los privados o de nivel más bajo, que optan más por la radioterapia u otras opciones respectivamente.

6.-En el análisis discriminante de la clasificación del tratamiento de pacientes con cáncer de próstata órgano-confinado manejados en una muestra multicéntrica internacional, con hospitales de diferentes categorías, profesionales con diferentes años de experiencia y régimen público o privado, se encuentra que el 85.9% de los pacientes estuvieron agrupados como originales clasificados correctamente.

7.-En el análisis más potente (matriz de componente rotado) se observa que los predictores fundamental del manejo del paciente con cáncer de próstata órgano-confinado son por este orden: el volumen de la próstata, los años de experiencia del profesional que indica el tratamiento, el tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento, el estadio T, la edad del paciente y las pruebas de imagen. Tienen importancia moderada el Gleason y el PSA. Y lo menos importante es la carga tumoral y el IMC del paciente.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Dana A, Michelin J, Lacan A, Levy L, Meyer D, Owczarczak W. Atlas de ecografía de la próstata. . 2nd edition ed: Ed Masson; 1995.
2. Cofey D. ¿Qué es la próstata y cuál es su función? 1994.
3. Netter F. Sistema reproductor. In: 9. NFAndtgmCCdlmTISrB, editor. Anatomía normal del tracto genital masculino II. Barcelona: Colección CIBA de Ilustraciones médicas.; 1979. p. 9.
4. Kastan M, Bartek J. Cell cycle check point and cancer. . Nat Rev 2004;432:316-23.
5. Albertsen P, Fryback D, Storer B. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. Jama. 1995;274:626-31.
6. Jordán J. Apoptosis: "Muerte celular programada". OFFARM. 2003;22(6):100.
7. Yu E, Hahn W. Genetic alterations in prostate cancer. Clin Prostate Cancer. 2005;3:220-9.
8. Wang M, Valenzuela L, Murphy G, Chu T. Purification of a human prostate specific antigen. . Invest Urol 1979;17:159-63.
9. Leenders GV, Gage W, Hicks J, van B, Aalders T, Schalken J, et al. Intermediate cells in human prostate epithelium are enriched in proliferative inflammatory atrophy. . Am J Pathol. 2003;162:1529-37.
10. Mcneal J. Regional morphology and pathology of the prostate. . Am J Clin Pathol 1968;49:347-57.
11. McNeal J, Bostwick D, Kindrachuk R. Patterns of progresion in prostate cancer. . Lancet (London, England). 1968;1:60-3.
12. Sauvain J, Palascak P, Nader N, Gomez W, Bloqueau P, Bregon J. Power doppler imaging and prostate cancer: optional or necessary technique? . J Radiol. 2006;87:1063-72.
13. Chodak G, Thisted R, Glenn G. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. . The New England journal of medicine. 1994;330:242-8.
14. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of Cancer: The next generation. Cell. 2011;144:646-74.
15. Hanahan D, Weinberg R. The Hallmarks of Cancer. . Cell. 2000;100:57-70.
16. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. . Cell. 1996;86:353-64.
17. Isaacs W, Marzo AD, Nelson W. Focus on prostate cancer. . Cancer cell. 2002;2:113-6.
18. Alemán A, García A. Mortalidad por tumores malignos. . 1st edition ed. Tenerife: Dirección General de Salud Pública; 1995.
19. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. . The LANCET 2003;361:859-64.
20. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, Hayes RB, Legler JM, Prorok PC, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer--part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence,

mortality, and survival rates. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(12):1017-24.

21. Ries LA, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller B, Feuer EJ, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2003. 2006.

22. Delongchamps NB, Singh A, Haas GP. The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer. *Cancer Control*. 2006;13(3):158-68.

23. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(3):170-83.

24. Parker PM, Rice KR, Sterbis JR, Chen Y, Cullen J, McLeod DG, et al. Prostate cancer in men less than the age of 50: a comparison of race and outcomes. *Urology*. 2011;78(1):110-5.

25. Hoffman RM, Gilliland FD, Eley JW, Harlan LC, Stephenson RA, Stanford JL, et al. Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(5):388-95.

26. Cross CK, Shultz D, Malkowicz SB, Huang WC, Whittington R, Tomaszewski JE, et al. Impact of race on prostate-specific antigen outcome after radical prostatectomy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(12):2863-8.

27. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: current status. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(5):414-28.

28. Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, Grodstein F, Giovannucci EL, Stampfer MJ. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1994;86(4):281-6.

29. Sinha R, Park Y, Graubard BI, Leitzmann MF, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Meat and meat-related compounds and risk of prostate cancer in a large prospective cohort study in the United States. *American journal of epidemiology*. 2009;170(9):1165-77.

30. Allen NE, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Roddam AW, Tjønneland A, et al. Animal foods, protein, calcium and prostate cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British journal of cancer*. 2008;98(9):1574-81.

31. Colli JL, Colli A. International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urologic oncology*. 2006;24(3):184-94.

32. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(1):61-8.

33. Jian L, Du CJ, Lee AH, Binns CW. Do dietary lycopene and other carotenoids protect against prostate cancer? *International journal of cancer*. 2005;113(6):1010-4.

34. Zu K, Mucci L, Rosner BA, Clinton SK, Loda M, Stampfer MJ, et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(2):djt430.

35. Lawson KA, Wright ME, Subar A, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, et al. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes

of Health-AARP Diet and Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(10):754-64.

36. Stevens VL, McCullough ML, Diver WR, Rodriguez C, Jacobs EJ, Thun MJ, et al. Use of multivitamins and prostate cancer mortality in a large cohort of US men. *Cancer causes & control : CCC*. 2005;16(6):643-50.

37. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, Sandler RS, Summers RW, Bresalier RS, et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(6):432-5.

38. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Wu K, Colditz GA, Willett WC, Giovannucci EL. Zinc supplement use and risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(13):1004-7.

39. Zhang Y, Coogan P, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L. Vitamin and mineral use and risk of prostate cancer: the case-control surveillance study. *Cancer causes & control : CCC*. 2009;20(5):691-8.

40. Hsing A, McLaughlin J, Schuman L. Tobacco use and prostate cancer: 26-year follow-up of US veterans. . *American journal of epidemiology*. 1991;133:437.

41. Merrick G, Butler W, Wallner K. Effect of cigarette smoking on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. . *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;58:1056-62.

42. Dennis L, Lynch C, Torner J. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. . *Urology*. 2002;60:78-83.

43. Uribe J. Cáncer de próstata: ¿Por qué se produce el Cáncer de Próstata? . *Urología Colombiana*. 2005;xiv(21):19-32.

44. Leitzmann M, Stampfer M, Ma J. Aspirin use in relation to risk of prostate cancer. . *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11:1108-11.

45. Hayes R, Pottern L, Strickler H. Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. . *British journal of cancer*. 2000;82:718-25.

46. Epstein J, Yang X. Prostate biopsy interpretation. : Lippincott Williams & Eilkins,; 2002.

47. Kyprianou N, Isaacs J. Activation of programmed cell death in the rat ventral prostate after castration. . *Endocrinology* 1988;122:552.

48. Leitzmann M, Platz E, Stampfer M, Willett W, Giovannucci E. Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. . *Jama*. 2004;291:1578-86.

49. Giovannucci E, Tosteson T, Speizer F, Ascherio A, Vessey M, Colditz G. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate of vasectomy and prostate cancer in US men. . *Jama*. 1993;269:878.

50. Hayes R, Pattern L, Greenberg R. Vasectomy and prostate cancer in US blacks and white. . *American journal of epidemiology*. 1993;137:263.

51. Elgharry N, Schumaker N, Slattery M. Occupation cadmium exposure, and prostate cancer. . *Epidemiology* 1990;1:107-15.

52. Singh D, Febbo P, Ross K. Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior. . *Cancer cell*. 2002;1:203-9.

53. Carter B, Beaty T, Steinberg G. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. . *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:3367.

54. Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips J. A prospective population-based study of androstendione, estrogens and prostatic cancer. . *Cancer research*. 1990;50:169-73.
55. Geneva W, Organization WH. The global burden of disease: 2004 update. 2008.
56. Ferlay J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. GLOBOCAN 2008 v2. 0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Cited 28 Sep 2013. Lung cancer incidence and mortality. 2012.
57. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *International journal of cancer*. 2013;132(5):1133-45.
58. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European urology*. 2012;61(6):1079-92.
59. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *European urology*. 2012;61(6):1079-92.
60. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2015;51(9):1164-87.
61. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(6):1374-403.
62. Stattin P, Johansson R, Damber JE, Hellstrom M, Hugosson J, Lundgren R, et al. Non-systematic screening for prostate cancer in Sweden--survey from the National Prostate Cancer Registry. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2003;37(6):461-5.
63. Hart WM, Nazir J, Baskin-Bey E. An incidence model of the cost of advanced prostate cancer in Spain. *Journal of medical economics*. 2014;17(2):125-31.
64. Cózar J, Miñana B, Gómez-Veiga F, Rodríguez-Antolín A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Registro nacional de cáncer de próstata 2010 en España. *Actas Urológicas Españolas*. 2013;37(1):12-9.
65. Larranaga N, Galceran J, Ardanaz E, Franch P, Navarro C, Sanchez MJ, et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: impact on mortality. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21 Suppl 3:iii83-9.
66. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *The New England journal of medicine*. 2009;360(13):1310-9.
67. Kilpelainen TP, Tammela TL, Malila N, Hakama M, Santti H, Maattanen L, et al. Prostate cancer mortality in the Finnish randomized screening trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(10):719-25.
68. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *The New England journal of medicine*. 2012;366(11):981-90.

69. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2010;46(17):3040-52.
70. Sakr W, Grignon D, Haas G, Heilbrum L, Pontes J, Crissman J. Age and racial distribution of prostatic intraepithelial neoplasia. . *Eur Urol* 1996;30:138-44.
71. Sanchez-Chapado M, Olmedilla G, Cabeza M, Donat E, Ruiz A. Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in caucasian mediterranean men: An autopsy study. . *Prostate* 2003.
72. Moreno J, Fernández C. Síntomas del tracto urinario inferior (STUI) o Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). . Madrid: Editores Médicos S.A.; 2002.
73. Moreno J, Fernández C. Síntomas del tracto urinario inferior (STUI) o Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS). . Madrid: Editores Médicos S.A.; 2002.
74. Alexander A. To color doppler image the prostate: that is the question. . *Radiology* 1995;195(1):11-3.
75. Frauscher F, Klauser A, Halpern E, Horninger W, Bartsch G. Detection of prostate cancer with microbubble ultrasound contrast agent. . *Lancet* 2001;357(9271):1849-50.
76. Moskalik A, Carson P, Rubin J, Bree R, Fowles J, Rubin M. Analysis of three-dimensional ultrasound doppler for the detection of prostate cancer. . *Urology* 2001;57(6):1128-32.
77. Rifkin M, Sudakoff G, Alexander A. Prostate: technics, results and potential applications to color doppler US scanning. . *Radiology* 1993;186(2):509-13.
78. Loch T, Leuschner I, Genberg C, Weichert-Jacobsen K, Kuppers F, Retz M. Improvement of transrectal ultrasound: artificial neural network (ANNA) in detection and staging of prostate carcinoma. . *Urol A* 2000;39:341-7.
79. Unal D, Sedelaar J, Aarnink R, Leenders Gv, Wijkstra H, Rosette Jdl. Three-dimensional contrast-enhanced power doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. . *BJU* 2000;86:58-64.
80. Almagro AA. Diagnóstico precoz de cáncer de próstata. . *Españolas*. 1994;18:541-7.
81. Chang J, Shinohara K, Bhargava V, Presti J. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. . *J Urol* 1998;160:2111-4.
82. Nucleus-Medical-Media. Digital rectal examination from a lateral (side) cut-away view. 2014.
83. Lange D, Bruce W. Les éléments du diagnostic précoce et du bilan d'extension du cancer prostatique. Résultats fonctionnels de l'intervention radicale. . *Ann Urol*. 1990:103-8.
84. Humphrey P, Walther P. Adenocarcinoma of the prostate: tissue prognosticators (part II). *Am J Clin Pathol*. 1993;100:256-69.
85. Gerber G, Chodak G. Digital rectal examination in the early detection of prostate cancer. . *Urol Clin North Am*. 1990;17:739-45.

86. Partin A, Yoo J, Carter H. The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. . *The Journal of urology*. 1993;150:110.
87. Yu E, Hahn W. Genetic alterations in prostate cancer. . *Clin Genitourin Cancer* 2005;3:220-9.
88. Richie J, Catalona W, Ahmann F, Hudson M, Scardino P, Flanigan R, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. . *Urology*. 1993;42(4):365-74.
89. Cooner W, Mosley B, Rutherford CJ. Prostate cancer detection in a clinical urological practice with ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. . *The Journal of urology*. 1990;143:1146-54.
90. Andriole G. Screening for prostate cancer: The role of PSA, DRE, PSA velocity and PSA density Hospital de Getafe. 1994.
91. McNeal I, Kindachuk R, Freiha F. Patterns of progression in prostate cancer. . *Lancet*. 1986;160.
92. Catalona W, Richie J, Ahmann F, Hudson M, Scardino P, Flanigan R, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. . *The Journal of urology*. 1994;151(5):1283-90.
93. Schmidt J. Clinical diagnosis of prostate cancer. . *Cancer*. 1992;221-4.
94. Crawford E, Antoni ED. PSA as a screening test for prostate cancer. . *America. UGoN*, editor. Philadelphia: Ed. W. B. Saunders Company; 1993.
95. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. . *Prostate Suppl* 1996;7:3-16.
96. Schalken J, van L. Cellular and molecular biology of the prostate: stem cell biology. . *Urology*. 2003;62:11-20.
97. Nash A, Melezinek I. The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer. . *Endocr Relat Cancer*. 2000;7(1):37-51.
98. Greenlee R, Murray T, Boldens S, Wingo P. Cancer statistics 2000. . *CA Cancer J Clin* 2000;50(1):7-33.
99. Carlson G, Calvanese C, Partin A. An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA), and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases. . *Urology*. 1998;52:455.
100. Schmid H-P, McNeal J, Stamey T. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. . *Cancer*. 1993;71(6):2031-40.
101. Benson M, Whang I, Pantuck A, Ring K, Kaplan S, Olsson C. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):15-6.
102. Ohori M, Dunn J, Scardino P. Is prostate-specific antigen density more useful than prostate-specific antigen levels in the diagnosis of prostate cancer?. . *Urology* 1995;46(5):666-71.
103. Carter H, Coffey D. The prostate: An increasing medical problem. *The Prostate*. 1990;16:39.

104. Babaian R, Miyashita H, Evans R. Tite distribution of prostate specific antigen in men without clinical or pathological evidence of prostate cancer: Relationship to gland volume and age. *The Journal of urology*. 1992;147(837).
105. Collins G, Lee R, McKelvie G. Relationship between prostate specific antigen, prostate volumen and age in the begining prostate. . *British journal of urology*. 1993;71:445-50.
106. Dalkin R, Abhmana F, Southwick P. Derivation of normal prostate specific antigen (PSA) level age. . *The Journal of urology*. 1993;149:413.
107. Oesterling J, Jacobsen S, Chute C. Serum prostate specific antigen in a community based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. . *Jama*. 1993;270:860.
108. Mikolajczyk S, Millar L, Wang T, Rittenhouse H, Marks L, Song W. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. . *Cancer Res* 2000;60(3):756-9.
109. Catalona W, Bartsch G, Rittenhouse H, Evans C, Linton H, Amirkhan A. Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. . *The Journal of urology*. 2003;170(6 Pt 1):2181-5.
110. Sokoll L, Chan D, Mikolajczyk S, Rittenhouse H, Evans C, Linton H. Proenzyme psa for the early detection of prostate cancer in the 2.5-4.0 ng/ml total psa range: preliminary analysis. . *Urology* 2003;61(2):274-6.
111. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlén U, Matikainen M, Cockett A. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. . 1993;150(1):100-5.
112. Chan J, Stampfer M, Giovannucci E. Plasma insuline-like growth factor I and prostate cancer risk: a prospective study. . *Science*. 1998;279:563-6.
113. Terese-Winslow. Biopsia prostática transrectal. Biopsia prostática transrectal [Internet]. 2005.
114. Rifkin M, Kurt A, Goldberg B. Prostate biopsy utilizing transrectal ultrasound guidance: diagnosis of nonpalpable cancers. . *J Ultrasound Med* 1983;2(4):165-7.
115. Torp-Pedersen L, Lee F, Siders D. The role of transrectal ultrasound in the early detection of prostate cancer. . *CA Cancer J Clin* 1989;39(6):337-60.
116. Eastham J, Riedel E, Scardino P, Shike M, Fleisher M, Schatzkin A, et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. . *Jama*. 2003;289(20):2695-700.
117. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening S, Jung K. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. . *Clin Chem* 2006;52(1):59-64.
118. Epstein J, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. . *The Journal of urology*. 2006;175(3 Pt 1):820-34.
119. Watanabe H, Igari D, Tanahashi Y, Harada K, Saiton M. Transrectal ultrasonotomography of the prostate. . *J Urol* 1975;114(5):734-9.
120. Sedelaar J, Vijverger P, Reijke TD, Kil P, Rosette Jdl, Braeckman J. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. . *Eur Urol* 2001;40(3):275-84.

121. Shinohara K, Wheeler T, Scardino P. The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations. . J Urol 1989;141(2):76-82.
122. Durkan G, Green D. Diagnostic dilemmas in detection of prostate cancer in patients undergoing transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate. Cancer Prostatic Disease 2000;3:13-20.
123. Clements R. The role of transrectal ultrasound in diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. . Curr Urol Rep 2002;3:194-200.
124. Unal D, Sedelaar J, Aarnink R, Leenders GV, Wijkstra H, Rosette Jdl. Three-dimensional contrast-enhanced power doppler ultrasonography and conventional examination methods: the value of diagnostic predictors of prostate cancer. . BJU 2000;86:58-64.
125. Rifkin M, Zerhouni E, Gatsonia C. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. . The New England journal of medicine. 1990;323:621-6.
126. Mottet N, Bastian P, Bellmunt J, van-den-Bergh R, Bolla M, van-Casteren N, et al. Guidelines on Prostate Cancer. Arhein, Netherland: European Association of Urology; 2014.
127. Amendola M, Munuera F, Casillas J. Próstata, vesículas seminales. . Pedrosa C, Casanova R, editors. Madrid.: McGraw-Hill Interamericana de España. S. A. U.; 2000.
128. Levran Z, González J, Diokno A. Are computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? . British journal of urology. 1995;74:778-81.
129. Lee N, Fawaaz R, Olsson C. Which Patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide scan? An analysis based on 631 patients. . International journal of radiation oncology, biology, physics. 2000;48:1443-6.
130. Jong ID, Pruim J, Elsinga O. 11C-Choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. . European urology. 2003;42:32-9.
131. Jong ID, Pruim J, Elsinga O. Visualization of prostate cancer with C-Choline positron emission tomography. . European urology. 2002;42:18-23.
132. Picchio M, Messa C, Landoni C. Value of [11C]Choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with Flurpdepsyglucose-positron emission tomography. . The Journal of urology. 2003;168:1337-40.
133. Gleason D, Mellinger G. The VACURG. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma combining histological grading and clinical staging. . The Journal of urology. 1974;111:58-64.
134. Nativ O, Myers R. Nuclear deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen in operable prostatic adenocarcinoma. . The Journal of urology. 1990:303-5.
135. Trachtenberg J, Walsh P. Correlation of prostatic nuclear androgen receptor content with duration of response and survival following hormonal therapy in advanced prostatic cancer. J. Urol. 1982;127:466-71.
136. Mukamel E, deKernion J. Significance of histological prognostic indicators in patients with carcinoma of the prostate. . British journal of urology. 1990;65:46-50.

137. Franks L. Latent carcinoma of the prostate. . J Pathol Bacteriol 1954;68:603.
138. Krongrad A, Lai H. Mortality in prostate cancer. J Urol. 1996;156:1084-91.
139. Mettlin C, Murphy G. The national cancer data base report on prostate cancer. . Cancer. 1995;76:1104.
140. George N. Natural history of localised prostate cancer managed by conservative therapy alone. . Lancet (London, England). 1988;1:494.
141. Epstein J, Carmichael M. Is tumor volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. . The Journal of urology. 1993;149:1478.
142. Sanz J, Gonzalvo A. Diagnóstico de las recidivas del cáncer de próstata tras tratamiento radical. Diagnóstico y tratamiento de la recidiva en los tumores urológicos. . Grupo Aula Médica. 1996:131-44.
143. García MD, Muñoz AS, Rovira PS. Cáncer de Próstata. . Jaén2006.
144. Chodak G. Treatment of early prostatic cancer. . Acta Oncol. 1991;30:243.
145. Adolfsson J, Rönstrom L. The prognostic value of modal deoxyribonucleic acid in low grade, low stage, untreated prostatic cancer. . The Journal of urology. 1990;144:1404-9.
146. Adolfsson J, Tribukait B. Evaluation of tumor progression by repeated fine needle biopsies in prostate adenocarcinoma: modal deoxyribonucleic acid value and cytological differentiation. . The Journal of urology. 1990;144:1408-10.
147. Gleason D. Classification of prostatic carcinomas. . Cancer Chemother Rep 1966;50:125-8.
148. Diamond D, Berry S. A new method to assess metastatic potential of human prostate cancer: relative nuclear roundness. The Journal of urology. 1982;128:729-34.
149. Eskelinen M, Lipponen P. Prognostic factors in prostatic adenocarcinoma assessed by means of quantitative histology. . European urology. 1991;19:274-8.
150. Voogt HD, Suci S. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with advanced prostatic cancer: results from 2 European Organization for Research on Treatment of Cancer Trials. . The Journal of urology. 1989;141:883.
151. Jorgensen T, Kanagasigam Y. Prognostic factors in patients with metastatic (stage D2) prostate cancer:experience from the scandinavian prostatic cancer group study –2. . The Journal of urology. 1997;158:164-70.
152. Smith J, Lange P. Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate. . The Journal of urology. 1997;157:1329-34.
153. Gimeno F, Piñango L. Cáncer de Próstata-Diagnóstico precoz. . Madrid: Schering-Plough S.A.; 1994.
154. Berner A, Waere H. DNA ploidy, serum prostate specific antigen, histological grade and immunohistochemistry as predictive parameters of lymph node metastases in T1-T3/M0 prostatic adenocarcinoma. . Brit J Urol. 1995;75:26-32.

155. Bahnson R, Dresner S. Incidence and prognostic significance of lymphatic and vascular invasion in radical prostatectomy specimens. . *The Prostate*. 1989;15:149-55.
156. Sobin L, Gospodariwicz M, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. . 7th edition ed. *Cancer*. UIUA, editor: Wiley-Blackwell; 2009.
157. Babaian R, Fritsche H, Zhang Z. Evaluation of ProstAsure index in the detection of prostate cancer: a preliminary report. . *Urology*. 1998;51:132.
158. Snow P, Smith D, Catalona W. Artificial neural networks in the diagnosis and prognosis of prostate cancer: a pilot study. . *The Journal of urology*. 1994;152:1923.
159. Narayan P, Gajendran V, Taylor S. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. . *Urology*. 1995;46:205.
160. Partin A, Kattan M, Subong E. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. . *Jama*. 1997;227:1445-51.
161. Partin A, Mangold L, Lamm D. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. . *Urology*. 2001;58:843-8.
162. Peller P, Young D, Marmaduke D. Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. . *Cancer*. 1995;75:530.
163. Epstein J, Walsh P, Carmichael M, Brendler C. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *Jama*. 1994;271(5):368-74.
164. Goto Y, Ohori M, Arakawa A. Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. . *The Journal of urology*. 1996;156:1059.
165. Rabbani F, Bastar A, Fair W. Site specific predictors of positive margins at radical prostatectomy: an argument for risk based modification of technique. . *The Journal of urology*. 1998;160:1727.
166. Pisansky T, Blute M, Suman V. Correlation of retherapy prostate cancer characteristics with seminal vesicle invasion in radical prostatectomy specimens. . *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1996;36:585.
167. Ackerman D, Barry J, Wicklund R. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margins and pelvic node metastasis at radical prostatectomy. . *The Journal of urology*. 1993;150:1845.
168. D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;186:1164.
169. D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S. Pretreatment nomogram for prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. . *Journal of clinical*

- oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17:168.
170. Graefen M, Noldus J, Pichlmeier U. Early prostate-specific antigen relapse after radical retropubic prostatectomy: prediction on the basis of preoperative and postoperative tumor characteristics. . European urology. 1999;36:21.
 171. Kattan M, Eastham J, Stapleton A. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. . Journal of the National Cancer Institute. 1998;90:766.
 172. D'Amico A, Whittington R, Malkowicz S. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. . The Journal of urology. 1998;160:2096.
 173. Duchesne G, Bloomfield D, Wall P. Identification of intermediate-risk prostate cancer patients treated with radiotherapy suitable for neoadjuvant hormone studies. . Radiother Oncol 1996;38:7-12.
 174. Pisansky T, Chan M, Bostwick D. An enhanced prognostic system for clinically localized carcinoma of the prostate. . Cancer. 1997;79:2154.
 175. Shipley W, Thames H, Sandler H. Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multiinstitutional pooled analysis. Jama. 1999;281:1598.
 176. Zagars G, Pollack A, Eschenbach Av. Management of unfavorable locoregional prostate carcinoma with radiation and androgen ablation. . Cancer. 1997;80:764-5.
 177. Radge H, Elgamal A, Snow P. Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. . Cancer. 1998;83:989.
 178. Bauer J, Connelly R, Sesterhenn I. Biostatistical modeling using traditional preoperative and pathological prognostic variables in the selection of men at high risk for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1998;159:929.
 179. Potter S, Miller M, Mangold L. Genetically engineered neural networks for predicting prostate cancer progression after radical prostatectomy. . Urology. 1999;54:791.
 180. Kattan M, Wheeler T, Scardino P. Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. . Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17:1499.
 181. Sylvester J, Blaski J, Grimm P. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. . International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003;15:944-52.
 182. Partin A, Pearson J, Landis P. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. . Urology. 1994;43:649.
 183. Pound C, Partin A, Eisenberger M. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. . Jama. 1999;281:1591-7.

184. Pound C, Partin A, Eisenberger M, Chan D, Pearson J, Walsh P. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. . JAMA 1999;281:1591-7.
185. Kwok Y, DiBiase S, Amin P. Risk group stratification in patients undergoing permanent (125)I prostate brachytherapy as monotherapy. . International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;53:588-94.
186. Kestin L, Vicini F, Martinez A. Practical application of biochemical failure definitions: What do and when to do it. . Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:304-15.
187. Merrick G, Butler W, Galbreath R. Does hormonal manipulation in conjunction with permanent interstitial brachytherapy, with or without supplement external beam irradiation, improve the biochemical outcome for men with intermediate or high-risk prostate cancer? . BJU 2003;91:23-9.
188. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. BJU international. 2013;111(5):753-60.
189. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. The American journal of surgical pathology. 2016;40(2):244-52.
190. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. Jama. 1997;277(18):1445-51.
191. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. The American journal of surgical pathology. 2000;24(4):477-8.
192. Miyamoto H, Hernandez DJ, Epstein JI. A pathological reassessment of organ-confined, Gleason score 6 prostatic adenocarcinomas that progress after radical prostatectomy. Human pathology. 2009;40(12):1693-8.
193. Haffner MC, Mosbruger T, Esopi DM, Fedor H, Heaphy CM, Walker DA, et al. Tracking the clonal origin of lethal prostate cancer. The Journal of clinical investigation. 2013;123(11):4918-22.
194. Epstein JI, Feng Z, Trock BJ, Pierorazio PM. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. European urology. 2012;61(5):1019-24.
195. Kryvenko ON, Epstein JI. Definition of Insignificant Tumor Volume of Gleason Score 3 + 3 = 6 (Grade Group 1) Prostate Cancer at Radical Prostatectomy-Is it Time to Increase the Threshold? The Journal of urology. 2016;196(6):1664-9.
196. Wright JL, Salinas CA, Lin DW, Kolb S, Koopmeiners J, Feng Z, et al. Prostate cancer specific mortality and Gleason 7 disease differences in prostate cancer outcomes between cases with Gleason 4 + 3 and Gleason 3 + 4 tumors in a population based cohort. The Journal of urology. 2009;182(6):2702-7.
197. Sauter G, Steurer S, Clauditz TS, Krech T, Wittmer C, Lutz F, et al. Clinical Utility of Quantitative Gleason Grading in Prostate Biopsies and Prostatectomy Specimens. European urology. 2016;69(4):592-8.

198. Mahal BA, Muralidhar V, Chen YW, Choueiri TK, Hoffman KE, Hu JC, et al. Gleason score 5 + 3 = 8 prostate cancer: much more like Gleason score 9? *BJU international*. 2016;118(1):95-101.
199. van den Bergh RC, van der Kwast TH, de Jong J, Zargar H, Ryan AJ, Costello AJ, et al. Validation of the novel International Society of Urological Pathology 2014 five-tier Gleason grade grouping: biochemical recurrence rates for 3+5 disease may be overestimated. *BJU international*. 2016;118(4):502-5.
200. Epstein JI. International Society of Urological Pathology (ISUP) Grading of Prostate Cancer: Author's Reply. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(6):862-4.
201. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer V. 4. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. 2011.
202. Popiolek M, Rider JR, Andren O, Andersson SO, Holmberg L, Adami HO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer: a final report from three decades of follow-up. *European urology*. 2013;63(3):428-35.
203. Iremashvili V, Burdick-Will J, Soloway MS. Improving risk stratification in patients with prostate cancer managed by active surveillance: a nomogram predicting the risk of biopsy progression. *BJU international*. 2013;112(1):39-44.
204. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *European urology*. 2013;63(4):597-603.
205. van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *European urology*. 2009;55(1):1-8.
206. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2014;65(2):467-79.
207. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology*. 2017;71(4):618-29.
208. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2006;176(4 Pt 1):1415-9.
209. Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z, Pei X, Hunt M, Kollmeier M, et al. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*. 2011;117(7):1429-37.
210. Hsu I-C, Yamada Y, Vigneault E, Pouliot J. American Brachytherapy Society Prostate High-Dose Rate Task Group. Retrieved 15-03-2010, 2010, from <http://www.americanbrachytherapy.org> ...; 2008.
211. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000;57(3):315-21.

212. Rider JR, Sandin F, Andren O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P. Long-term outcomes among noncuratively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *European urology*. 2013;63(1):88-96.
213. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, et al. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J*. 2015;9(5-6):171-8.
214. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(10):932-42.
215. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(3):203-13.
216. Joniau S, Van den Bergh L, Lerut E, Deroose CM, Haustermans K, Oyen R, et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *European urology*. 2013;63(3):450-8.
217. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *European urology*. 2012;61(3):480-7.
218. Zumsteg ZS, Spratt DE, Pei I, Zhang Z, Yamada Y, Kollmeier M, et al. A new risk classification system for therapeutic decision making with intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external-beam radiation therapy. *European urology*. 2013;64(6):895-902.
219. Phan TP, Syed AM, Puthawala A, Sharma A, Khan F. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2007;177(1):123-7; discussion 7.
220. Cozar JM, Minana B, Gomez-Veiga F, Rodriguez-Antolin A, Villavicencio H, Cantalapiedra A, et al. Prostate cancer incidence and newly diagnosed patient profile in Spain in 2010. *BJU international*. 2012;110(11 Pt B):E701-6.
221. Touijer KA, Mazzola CR, Sjoberg DD, Scardino PT, Eastham JA. Long-term outcomes of patients with lymph node metastasis treated with radical prostatectomy without adjuvant androgen-deprivation therapy. *European urology*. 2014;65(1):20-5.
222. Ji J, Yuan H, Wang L, Hou J. Is the impact of the extent of lymphadenectomy in radical prostatectomy related to the disease risk? A single center prospective study. *The Journal of surgical research*. 2012;178(2):779-84.
223. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *The Lancet Oncology*. 2006;7(6):472-9.
224. Wong YN, Freedland S, Egleston B, Hudes G, Schwartz JS, Armstrong K. Role of androgen deprivation therapy for node-positive prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(1):100-5.
225. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive

- prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(35):3939-47.
226. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF, Jr. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1994;28(1):7-16.
227. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1988;15(6):1307-16.
228. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(34):5366-73.
229. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9660):301-8.
230. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *European urology*. 2012;62(2):213-9.
231. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2143-50.
232. Brundage M, Sydes MR, Parulekar WR, Warde P, Cowan R, Bezjak A, et al. Impact of Radiotherapy When Added to Androgen-Deprivation Therapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Quality-of-Life Outcomes From the NCIC CTG PR3/MRC PR07 Randomized Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2151-7.
233. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Parker CC, et al. Failure-Free Survival and Radiotherapy in Patients With Newly Diagnosed Nonmetastatic Prostate Cancer: Data From Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial. *JAMA oncology*. 2016;2(3):348-57.
234. Librero J. Metodología en el Atlas VPM.2005.
235. Slevm M. Attitudes to chemotherapy: comparison views of patients with cáncer with doctors,nurses and general public. . *Bmj*. 1960;300:1458-60.
236. Martínez C, Sánchez M. El cáncer en la provincia de Granada. . *EASP*. 2004.
237. Aranaz. M. SSPS para Windows. Programación y análisis estadístico. . Hill MG, editor1996.
238. Peiró S, Meneu R, Bernal E. Tres tristes tópicos sobre variaciones en la práctica médica. . *Gest Clin Sanit*. 2005;7:47-51.
239. Librero J, Peiró S, Bemal-Delgado E. Algunas notas metodológicas sobre el Atlas VPM de cirugía general. . *Atlas Var Pract Med*.1(2):89-90.

240. Kalet I. Designing Radiotherapy Software Components and Systems That Will Work Together. . *Semináris in Radiation Oncology*. 1997;7:11-9.
241. Kehoe T, Rugg L. From Technical quality assurance of radiotherapy to a comprehensive quality of service management system. . *Radiat Oncol*. 1999;51:281-90.
242. Read G. Radiotherapy: effective treatment at low cost. . *Clin Oncol*. 1995;7:275-6.
243. Guedea F, Ellison T, Heeren G, Ventura M, Francoise G, Mazon J. Preliminary analysis of the resources in brachytherapy in Europe and its variability of use. . *Clin Trans Oncol*. 2006;8:491-9.
244. Esco R, Palacios A, Pardo J, Biete A, Carceller J. Infrastructure of Radiotherapy in Spain: A minimal standard of Radiotherapy Resources. . *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;56:319-27.
245. Situación del Cáncer en España. . (2004).
246. Pagano E. Radiotherapy utilization: needs estimate and current practice assessment in a North-West Italian Region. . *Italian Journal of Public Health*. 2005;3(2):194.
247. Romstaing P, Lehingue Y, Carrie C. Role of a 10 Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer: results of a randomized clinical trial in Lyon, France. . *J Clin Oncol*. 1977;15(3):963-8.
248. Bartelink M. Recurrence rates after treatment of breast cancer with or without additional radiation. . *N Eng J Med*. 2001;345(19):1378-87.
249. National-Comprehensive-Cancer-Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small Cell Lung Cancer. . 2006;1.
250. Turrisi A, Kim K, Blum R. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340:265-71.
251. Albain K, Swaim R, Rusch V. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA(pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). . *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(16S):7014.
252. Belani C, Choy H, Bonomi P. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized phase III locally advanced multi-modality protocol. . *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(25):5883-91.
253. Criterios de Garantía de Calidad en Radioterapia., RD 1566/1998 (1998).
254. Gallego CF. Cálculo del tamaño de la muestra. *Matronas profesión*. 2004;5(18):5-13.
255. WOLTERS-KLUWER. Clasificación profesional. GUIAS JURIDICAS. 2016.
256. Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. Boletín Oficial del Estado [Internet]. 2014.
257. Lorenzo-Gomez M. Sujetos participantes en la investigación. Garantías. . In: Salamanca©. Comisión-de-Investigación-del-Complejo-Asistencial-Universitario-de-Salamanca©, editor. Guía de buenas prácticas en

- investigación. Salamanca. España.: Comisión de Investigación del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca©. 2015. p. pp 41-53.
258. Siegel R, Naishadham D. Cancer statistics 2012. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2012;62(1):10-29.
 259. Murphy M, Johnston C, Whelan P. Changing trends in prostatic cancer. . *BJU international*. 1999;83:786-9.
 260. Bastacky S, Wojno K, Walsh O, Carmichael M, Epstein J. Pathological features of hereditary prostate cancer. . *The Journal of urology*. 1995;153:987-92.
 261. Chen C, Welsbie D, Tran C, Baek S, Chen R, Vessella R, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. . *Nature medicine*. 2004;10:33-9.
 262. Stamey T, McNeal J. Adenocarcinoma of the prostate. . 6th edition ed. Walsh P, editor. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1992.
 263. Berenguer A, Páez A, Luján M. Despiñaje en carcinoma prostático. 2003.
 264. Makarov D, Trock B, Humphreys E. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. . *Urology*. 2007;69(6):1095-101.
 265. Haas O, Montie I, Pontes J. Estado actual en FE. UU. del screening del cáncer de próstata . *Eur Urol*. 1994;2:81-92.
 266. Sempere A, Pinzón P, Osma G. Registro Urooncológico de la serranía de Ronda. Españolas. AU, editor.
 267. Manon J. Variaciones en la práctica médica: importancia, causas e implicaciones. . *Med Clin* 1998;110(10):382-90.
 268. Jarvis E. The influence of distance from and proximity to an insane hospital, on its use by any people. . *Boston Med Surg J*. 1950;42:226-32.
 269. Glover J. The incidence of tonsillectomy in school children. . *Proc Royal Society Med*. 1938;31:1219-36.
 270. Pearson R, Smedby B, Berfenstam R, Logan R, Buigess A, Peterson O. Hospital caseload in Liverpool New England, and Upsala: an international comparison. . *Lancet (London, England)*. 1968;2:559-66.
 271. Plant J, Percy I, Bates T. Incidence of Gallbladder disease in Canadá, England, and France. . *Lancet (London, England)*. 1973;2:249-51.
 272. Wermberg J, Gittelsohn A. A Small area variations in health care delivery. A population-based health information system can guide planning and regulatory decision-making. . *Science (New York, NY)*. 1973;18:1102-8.
 273. Wermberg J, Gittelsohn A. Variations in medical care among small areas. . *Scientific American*. 1982;264:100-11.
 274. Wermberg J. Variation in surgical practice: a proposal for action. En Frenkel ML, editor. *Surgical care in the United States: a policy perspective*. . The Johns Hopkins University Press. 1988:58-79.
 275. Epstein A. The outcomes movement -will it get us where we want to go? . *The New England journal of medicine*. 1990;323:266-70.
 276. SBU. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Radiotherapy for cancer. *Ac Oncol*. 1996;1-2(6-7).
 277. National-Comprehensive-Cancer-Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. . *Breast Cancer*. 2006;2.

278. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L. Twenty year follow-up randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. . *N Eng J Med*. 2002;347(16):1227-32.
279. Vujovic O, Yu E, Cherian A, Dar A, Stitt L, Perera F. Eleven-year follow-up results in the delay of breast irradiation after conservative breast surgery in node-negative breast cancer patients. . *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;64(3):760-4.
280. Das I, Cheng C, Fein D. Patterns of dose variability in radiation prescription of breast cancer. . *Radiation oncology (London, England)*. 1997;44(1):83-9.
281. Wilson P, Tedeschi P. Community correlates of hospital use. . *Health Serv Res*. 1984;19:333-5.
282. Meneu R, Benial R. Variaciones de práctica: mía agenda para los próximos años. 2005.
283. McMahon L, Wolf R, Griffith J, Cuthbertson D. Socioeconomic influence on small area hospital utilization. . *Med Care*. 1993;31:YS29-YS36.
284. McLaughlin C, Nonnolle D, Wolfe R. Small area variation in hospital discharge rates: do socioeconomic variables matter? . *Med Care*. 1989;27:507-21.
285. Billings J, Zeitel L, Lukomnik J, Carey T, Blak A, Newman L. Impact of socioeconomic status on hospital use in New York city. . *Health Aff*. 1993;12:162-3.
286. Dutton D. Financial organization and professional factors affecting health care utilization. . *Social science & medicine (1982)*. 1986;23:721-4.
287. Kane CJ, Lubeck DP, Knight SJ, Spitalny M, Downs TM, Grossfeld GD, et al. Impact of patient educational level on treatment for patients with prostate cancer: data from CaPSURE. *Urology*. 2003;62(6):1035-9.
288. Trinh QD, Schmitges J, Sun M, Sammon J, Shariat SF, Zorn K, et al. Morbidity and mortality of radical prostatectomy differs by insurance status. *Cancer*. 2012;118(7):1803-10.
289. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(3):221-9.
290. Cadeddu JA, Chan DY, Hedican SP, Lee BR, Moore RG, Kavoussi LR, et al. Retroperitoneal access for transperitoneal laparoscopy in patients at high risk for intra-abdominal scarring. *Journal of endourology*. 1999;13(8):567-70.
291. Weibel MA, Majno G. Peritoneal adhesions and their relation to abdominal surgery. A postmortem study. *American journal of surgery*. 1973;126(3):345-53.
292. Siddiqui SA, Krane LS, Bhandari A, Patel MN, Rogers CG, Stricker H, et al. The impact of previous inguinal or abdominal surgery on outcomes after robotic radical prostatectomy. *Urology*. 2010;75(5):1079-82.
293. Pillutla V, Maslen H, Savulescu J. Rationing elective surgery for smokers and obese patients: responsibility or prognosis? *BMC medical ethics*. 2018;19(1):28.
294. Chang CM, Moon D, Gianduzzo TR, Eden CG. The impact of prostate size in laparoscopic radical prostatectomy. *European urology*. 2005;48(2):285-90.
295. Coelho RF, Chauhan S, Guglielmetti GB, Orvieto MA, Sivaraman A, Palmer KJ, et al. Does the presence of median lobe affect outcomes of robot-

- assisted laparoscopic radical prostatectomy? *Journal of endourology*. 2012;26(3):264-70.
296. Tigrani VS, Bhargava V, Shinohara K, Presti JC, Jr. Number of positive systematic sextant biopsies predicts surgical margin status at radical prostatectomy. *Urology*. 1999;54(4):689-93.
297. Antunes AA, Srougi M, Dall'Oglio MF, Crippa A, Campagnari JC, Leite KR. The percentage of positive biopsy cores as a predictor of disease recurrence in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU international*. 2005;96(9):1258-63.
298. Lotan Y, Shariat SF, Khoddami SM, Saboorian H, Koeneman KS, Cadeddu JA, et al. The percent of biopsy cores positive for cancer is a predictor of advanced pathological stage and poor clinical outcomes in patients treated with radical prostatectomy. *The Journal of urology*. 2004;171(6 Pt 1):2209-14.
299. Haese A, Chaudhari M, Miller MC, Epstein JI, Huland H, Palisaar J, et al. Quantitative biopsy pathology for the prediction of pathologically organ-confined prostate carcinoma: a multiinstitutional validation study. *Cancer*. 2003;97(4):969-78.
300. Capitanio U, Scattoni V, Freschi M. Radical prostatectomy for incidental (stage T1a-T1b) prostate cancer: analysis of predictors for residual disease and biochemical recurrence. *European urology*. 2008;54(1):118-25.
301. Andr  n O, Garmo H, Mucci L. Incidence and mortality of incidental prostate cancer: a Swedish register-based study. *British journal of cancer*. 2009;100(1):170-3.
302. Lowe B, Listrom M. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988;140(6):1340-4.
303. Poppel HV, Ameye F, Oyen R. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 1992;18(5):456-62.
304. Elgamal A, Poppel HV, Voorde WVd. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens-a different view. *The Journal of urology*. 1997;157(1):244-50.
305. Oesterling J, Suman V, Zincke H. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors. *The Urologic clinics of North America*. 1993;20(4):687-93.
306. Epstein J, Walsh P, Brendler C. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *The Journal of urology*. 1994;152(5 Pt 2):1721-9.
307. Singh H, Canto E, Shariat S. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *The Journal of urology*. 2004;171(3):1089-92.
308. Epstein J, Chan D, Sokoll L. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *The Journal of urology*. 1998;160(6 Pt 2):2407-11.

309. Epstein J. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. . *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(4):477-8.
310. Briganti A, Larcher A, Abdollah F. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. . *European urology*. 2012;61(3):480-7.
311. Schroder F, Ouden DVd, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. . *Eur Urol Update Series* 1992;1:18-23.
312. Gibbons R. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. . *NCI Monogr* [SEP]1988;7:123-6.
313. Pound C, Partin A, Epstein J. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. . *Urol Clin North Am* [SEP]1997;24(2):395-406.
314. Johansson J, Andersson S. Deferred treatment in localized prostatic cancer. . *Acta Oncol* 1991;30(2):221-3.
315. Graverson P, Nielsen K, Gasser T. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. . *Urology*. 1990;36(6):493-8.
316. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. . *The New England journal of medicine*. 2011;364(18):1708-17.
317. Shao Y, Demissie K, Shih W. Contemporary risk profile of prostate cancer in the United States. *J. Natl Cancer Inst* 2009;101(18):1280-3.
318. Yossepowitch O, Eggener S, Bianco FJ. Radical prostatectomy for clinically localized, high risk prostate cancer: critical analysis of risk assessment methods. . *The Journal of urology*. 2007;178(2):493-9.
319. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. . *Urologic oncology*. 1998;4:3-12.
320. Fallon B, Williams R. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. . *The Urologic clinics of North America*. 1990;17(4):853-66.
321. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono A. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. . *Int J Clin Pract* 2003;57(3):187-94.
322. Bolla M, Collette L, Blank L. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. . *Lancet (London, England)*. 2002;360(9327):103-6.
323. Gerber G, Thisted R, Chodak G. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. . *European urology*. 1997;32(4):385-90.
324. Ward J, Slezak J, Blute M. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95(6):751-6.
325. Hsu C, Joniau S, Oyen R. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. . *European urology*. 2007;51(1):121-8.

326. Burnet N, Benson R, William M, Peacock J. Improving cancer outcomes (through radiotherapy: lack of UK radiotherapy resources prejudices cancer outcomes. . *Bmj*. 2000;320:198-9.
327. Mackillop W. The use of experts surrogates to evaluate clinical trials in non-small cell lung cancer. . *British journal of cancer*. 1986;54:661-7.
328. Donienialietti G, Carablanca A, Luraschi P, Gutzwiller F, Martinoli S, Spinelli A. Frequence des procedures operatoires dans le population du canton du Tessin. . Departement des affaires sociales Service de la Santé Publique 1989.
329. Weimberg J. Population illness rates do not explain population hospitalization rates. A comment on Mark Blumberg's thesis that morbidity adjusters are needed to interpret small area variations. . *Med Care*. 1987;25:354-9.
330. Flood A, Scott W, Ewy W. Does practice make perfect? Part I: the relation between hospital volume and outcomes for selected diagnostic categories. . *Med Care*. 1984;22:98-114.
331. Hughes R, Hunt S, Luft H. Effects of surgeon volume and hospital volume on quality of care in hospitals. . *Med Care*. 1987;25:489-503.
332. Dixon A. The evolution of clinical policies. . *Med Care*. 1990;28:201-20.
333. Nygren P, Glimelius G. The Swedish council of technology in health care. Report on cancer chemotherapy Project objectives, the working process, key definitions and general aspects on cancer trial methodology and interpretation. . *Ac Oncol*. 2001;140:155-65.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1

Abreviaturas utilizadas en el texto

ADN	Acido Desoxirribonucleico
ASA	Sociedad Americana de Anestesiología
ASAP	Proliferación microacinar atípica
AUA	Asociación Americana de Urología
C1	Centro 1
C2	Centro 2
C3	Centro 3
C4	Centro 4
C5	Centro 5
C6	Centro 6
C7	Centro 7
CaP	Cáncer de Próstata
CNI	Compresión Neumática Intermitente
DHT	Dehidrotestosterona
EAU	European Urology Association
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
ETR	Ecografía transrectal convencional
FDG	18-Fluordesoxiglucosa
GPC	Guías de Práctica Clínica
GR	Grado de Recomendación
HBP	Hipertrofia benigna de próstata
HBPM	Heparinas de Bajo Peso Molecular
hK2	Kalicleína Humana Glandular 2
HNF	Heparina No Fraccionada
IGF-I	Insuline-like Growth Factor I
IMC	Índice de Masa Corporal
ITU	Infección del Tracto Urinario Inferior
LDa	Linfadenectomía Pélvica Ampliada
LDI	LD Limitada
LDP	Linfadenectomía Pélvica
LEOC	Litotricia Extracorporea con Ondas de Choque
LUTS	Lower Urinary Tract Symptoms
MCG	Medias de Compresión Gradual
NE	Nivel de Evidencia
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCA3	Prostate Cancer Antigen 3
PET	Tomografía por emisión de positrones
PIM	Preparación Intestinal Mecánica

PIN	Prostatic intraepithelial neoplasia
PLAR	Prostatectomía Laparoscópica Asistida por Robot
PR	Prostatectomía Radical
PRA	Prostatectomía Radical Retropúbica
PRL	Prostatectomía Radical Laparoscópica
PRR	Prostatectomía Radical Robótica (en las tablas)
PSA	Antígeno Prostático Específico
PSAD	Densidad de PSA
PVC	Presión Venosa Central
RM	Resonancia Magnética
RTUP	Resección Transuretral de Próstata
SD	Desvío Estándar
SEER	National Cancer Institute Surveillance en su Epidemiology and End Results
SNS	Sistema Nacional de Salud
STUI	Síntomas del Tracto Urinario Inferior
TC	Tomografía computarizada
TEP	Tromboembolia Pulmonar
TGF-B	Factor de crecimiento transformante beta
TNM	Tumor-Ganglios-Metástasis
TR	Tacto rectal
TVP	Trombosis Venosa Profunda
VPM	Variabilidad en la práctica médica
VPP	Valor Predictivo Positivo
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular

ANEXO 2

Leyenda de tablas

Tablas en la introducción:

Tabla 1.-Recomendaciones de la Asociación Europea de Urología en la Prostatectomía radical del Cáncer de próstata de alto riesgo o localmente avanzado.

Tabla 2.-Clasificación de las profesiones.

Tablas en los resultados:

Tabla 1. Edad en GA, GB y GC.

Tabla 2. Edad del médico en GA, GB y GC.

Tabla 3. IMC en la muestra general y grupos GA GB, GC.

Tabla 4. Edad en la muestra general y grupos GA, GB, GC.

Tabla 5. Gleason en la muestra general y grupos GA, GB, GC.

Tabla 6. PSA en GA, GB y GC.

Tabla 7. PSA de seguimiento en GA, GB y GC.

Tabla 8. Porcentaje de cilindros de la biopsia en GA, GB y GC.

Tabla 9. Días entre el diagnóstico y el tratamiento en GA, GB y GC.

Tabla 10. Días desde tratamiento hasta primera visita en GA, GB y GC.

Tabla 11. Tiempo de seguimiento en GA, GB y GC.

Tabla 12. Distribución del estadio T en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 13. Comparación del estadio T en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 14. Comparación del estadio T en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 15. Comparación del estadio T en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 16. Porcentaje de distribución del estadio T en la muestra general.

Tabla 17. Distribución del ASA en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 18. Comparación del ASA en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 19. Porcentaje de distribución del ASA en la muestra general.

Tabla 20. Distribución del nivel de educación en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 21. Comparación del nivel de educación en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 22. Porcentaje de distribución del nivel de educación en la muestra general.

Tabla 23. Distribución de la profesión en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 24. Comparación de profesión en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 25. Porcentaje de distribución de la profesión en la muestra general.

Tabla 26. Distribución de los diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 27. Comparación de diagnósticos secundarios en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 28. Porcentaje de distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

Tabla 29. Distribución de la Antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 30. Comparación de Antecedentes quirúrgicos en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 31. Porcentaje de distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

Tabla 32. Distribución de la Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 33. Comparación de Tratamientos concomitantes en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 34. Porcentaje de distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

Tabla 35. Distribución del hábito tabáquico en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 36. Comparación de Hábito tabáquico en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 37. Porcentaje de distribución de hábito tabáquico en la muestra general.

Tabla 38. Distribución del pruebas de imágenes en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 39. Comparación de Pruebas de imágenes en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 40. Porcentaje de distribución de pruebas de imágenes en la muestra general.

Tabla 41. Distribución del nivel del hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 42. Comparación del nivel del hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 43. Porcentaje de distribución del nivel del hospital en la muestra general.

Tabla 44. Distribución del tipo de hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 45 . Comparación del tipo de hospital en los diferentes grupos de la muestra general.

Tabla 46. Porcentaje de distribución del tipo de hospital en la muestra general.

Tabla 45. Resultados de clasificación en análisis discriminante.

Tabla 46. Orden de los conglomerados con la importancia de cada variable.

ANEXO 3

Leyenda de figuras

Figuras en la introducción:

Figura 1. Anatomía del tracto genital masculino.

Figura 2. Tacto rectal.

Figura 3. Biopsia prostática transrectal.

Figura 4. Ecografía transrectal.

Figura. 5. Estadios clínicos del cáncer de próstata.

Figuras en los resultados:

Figura 1. Distribución de la edad en la muestra general.

Figura 2. Distribución de la edad.

Figura 3. Media de la edad.

Figura 4. Distribución de la edad del médico en la muestra general.

Figura 5. Distribución de la edad del cirujano.

Figura 6. Media de la edad del cirujano.

Figura 7. Distribución del IMC en la muestra general.

Figura 8. Distribución del IMC.

Figura 9. Media del IMC

Figura 10. Distribución del volumen prostático en la muestra general.

Figura 11. Distribución del volumen prostático

Figura 12. Media del volumen prostático

Figura 13. Distribución del Gleason en la muestra general.

Figura 14. Distribución del Gleason.

Figura 15. Media del Gleason.

Figura 16. Distribución del PSA en la muestra general.

Figura 17. Distribución del PSA.

Figura 18. Media del PSA.

Figura 19. Distribución del PSA de seguimiento en la muestra general.

Figura 20. Media del PSA de seguimiento.

Figura 21. Distribución del porcentaje de cilindros de la biopsia en la muestra general.

Figura 22. Distribución del porcentaje de cilindros de la biopsia.

Figura 23. Media del porcentaje de cilindros de la biopsia.

Figura 24. Distribución del días entre el diagnóstico y el tratamiento en la muestra general.

Figura 25. Media del días entre el diagnóstico y el tratamiento.

Figura 26. Distribución del días desde tratamiento hasta primera visita en la muestra general.

Figura 27. Distribución del días desde tratamiento hasta primera visita.

Figura 28. Media de días desde tratamiento hasta primera visita.

Figura 29. Distribución del tiempo de seguimiento en la muestra general

Figura 30. Distribución del tiempo de seguimiento.

Figura 31. Media del tiempo de seguimiento.

Figura 32. Distribución del estadio T en la muestra general.

Figura 33. Distribución del ASA en la muestra general.

Figura 34. Distribución del nivel de educación en la muestra general.

Figura 35. Distribución de la profesión en la muestra general.

Figura 36. Distribución de diagnósticos secundarios en la muestra general.

Figura 37. Distribución de antecedentes quirúrgicos en la muestra general.

Figura 38. Distribución de tratamientos concomitantes en la muestra general.

Figura 39. Distribución de hábito tabáquico en la muestra general.

Figura 40. Distribución de pruebas de imágenes en la muestra general.

Figura 41. Distribución del nivel del hospital en la muestra general.

Figura 42. Distribución del tipo de hospital en la muestra general.

Figura 43. Componentes del manejo del cáncer de próstata órgano-confinado

Figura 44 Distribución de los grupos de tratamiento en las dimensiones observadas.

figura 45. Porcentaje de distribución de los clústeres

Figura 46 Variables más importantes. Importancia del predictor.